

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/EP05/002369

International filing date: 07 March 2005 (07.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: DE  
Number: 10 2004 016 250.6  
Filing date: 02 April 2004 (02.04.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 04 April 2005 (04.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

**BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND****Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung**

**Aktenzeichen:** 10 2004 016 250.6

**Anmeldetag:** 02. April 2004

**Anmelder/Inhaber:** Merck Patent GmbH, 64293 Darmstadt/DE

**Bezeichnung:** Chromon-Komplexe

**IPC:** C 08 B, C 07 D, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 7. Dezember 2004  
**Deutsches Patent- und Markenamt**  
Der Präsident  
Im Auftrag



Hoß



**Merck Patent Gesellschaft  
mit beschränkter Haftung  
64271 Darmstadt**

## **Chromon-Komplexe**

**Erstelldatum 2004-03-31 09:38**

**Zuletzt gedruckt 2004-03-31 09:39**

## Chromon-Komplexe

5 Die Erfindung betrifft Komplexe bestimmter Chromon-Derivate, Zubereitungen, die solche Derivate enthalten, entsprechende Verfahren zur Herstellung der Chromon-Komplexe bzw. der diese enthaltenden Zubereitungen und deren Verwendung, insbesondere zur Pflege, Konservierung oder Verbesserung des allgemeinen Zustandes der Haut oder Haare. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung auch kosmetische Zubereitungen zur Prophylaxe gegen Alterungsprozesse in der Haut.

10

Die menschliche Haut unterliegt gewissen Alterungsprozessen, die teilweise auf intrinsische Prozesse (chronoaging) und teilweise auf exogene Faktoren (environmental, z.B. photoaging) zurückzuführen sind. Zusätzlich können vorübergehende oder auch andauernde Veränderungen des Hautbildes auftreten, wie Akne, fettige oder trockene Haut, Keratosen, Rosaceae, lichtempfindliche, entzündliche, erythematöse, allergische oder autoimmunreaktive Reaktionen wie Dermatosen und Photodermatosen.

15

20 Zu den exogenen Faktoren zählen insbesondere das Sonnenlicht oder künstliche Strahlungsquellen mit vergleichbarem Spektrum sowie Verbindungen, die durch die Strahlung entstehen können, wie undefinierte reaktive Photoprodukte, die auch radikalisch oder ionisch sein können. Zu diesen Faktoren zählen auch Zigarettenrauch und die darin enthaltenen reaktiven Verbindungen wie Ozon, freie Radikale, beispielsweise das Hydroxylradikal, Singulett-Sauerstoff und andere reaktive Sauerstoff- oder Stickstoffverbindungen, die die natürliche Physiologie oder Morphologie

25

25 der Haut stören.

Durch den Einfluß dieser Faktoren kann es unter anderem zu direkten Schäden an der DNA der Hautzellen kommen sowie an den Kollagen-, Elastin- oder Glycosaminoglycanmolekülen der extrazellulären Matrix, die für die Festigkeit der Haut verantwortlich sind. Darüberhinaus kann es zu

30

einer Beeinflussung der Signaltransduktionsketten kommen, an deren Ende die Aktivierung matrixabbauender Enzyme steht. Wichtige Vertreter dieser Enzyme sind die Matrixmetalloproteinasen (MMPs, z.B.



Kollagenasen, Gelatinasen, Stromelysine), deren Aktivität zusätzlich durch TIMPs (tissue inhibitor of matrix metalloproteinases) reguliert wird.

5

Die Folgen der o.g. Alterungsprozesse sind Verdünnung der Haut, schwächere Verzahnung von Epidermis und Dermis, Reduktion der Zellzahl sowie der versorgenden Blutgefäße. Dabei kommt es zur Ausbildung von feinen Linien und Falten, die Haut wird ledrig und es können Pigmentstörungen auftreten.

10

Die gleichen Faktoren wirken auch auf Haare, wo es ebenfalls zu einer Schädigung kommen kann. Die Haare werden spröde, weniger elastisch und glanzlos. Die Oberflächenstruktur der Haare ist geschädigt.

15

Kosmetische oder dermatologische Pflegeprodukte mit Eigenschaften, die den beschriebenen oder vergleichbaren Prozessen entgegenwirken oder deren schädliche Folgen mindern oder rückgängig machen sollen, zeichnen sich häufig durch folgende spezifische Eigenschaften aus - radikalfangend, antioxidativ, entzündungshemmend oder feuchthaltend wirksam. Sie verhindern oder reduzieren u.a. die Aktivität der matrixabbauenden Enzyme oder regulieren die Neusynthese von Kollagen, Elastin oder Proteoglycanen.

20

Die Verwendung von Antioxidantien oder Radikalfängern in kosmetischen Zubereitungen ist an sich hinlänglich bekannt. So ist der Einsatz des antioxidativen Vitamin E in Sonnenschutzformulierungen üblich. Dennoch bleibt auch hier die erzielte Wirkung hinter der erhofften weit zurück.

25

Vitamin A und Vitamin-A-Derivate, wie Retinsäure, Retinol und Retinol-Ester, wirken auf die Differenzierung von Epithelzellen und werden daher zur Prophylaxe und Behandlung zahlreicher den Hautzustand beeinträchtigender Phänomene eingesetzt; z.B. ist die Verwendung gegen Akne, Psoriasis, Altersflecken, Hautverfärbungen und Falten beschrieben. (vgl. z.B. WO 93/19743, WO 02/02074).

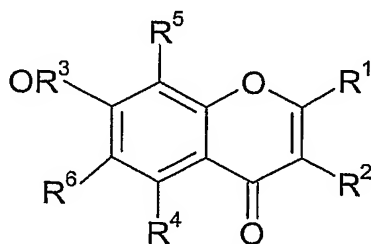
30

Allerdings wird auch eine hautirritierende Wirkung von Retinol und Derivaten in der Literatur beschrieben (z.B. WO 94/07462). Durch diese

5 Nebenwirkungen ist die Anwendung von Retinol auf eng begrenzte Bereiche beschränkt, wobei eine Überdosierung vermieden werden muss. Es besteht daher Bedarf nach Wirkstoffen, die ein Retinol-ähnliches Wirkspektrum aufweisen, die beschriebenen Nebenwirkungen jedoch nicht oder zumindest nur in verminderter Form aufweisen.

10 Aufgrund des immer größer werdenden Bedarfs an Wirkstoffen zur vorbeugenden Behandlung von menschlicher Haut und menschlicher Haare gegen Alterungsprozesse und schädigenden Umwelteinflüssen war es Aufgabe der vorliegenden Erfindung, neue Wirkstoffe bereitzustellen, die die bereits eingangs genannten Wirkungen zeigen, ausreichend oxidations- und photostabil sowie gut formulierbar sein sollen. Die damit hergestellten Zubereitungen sollen ferner möglichst ein niedriges Irritationspotential für die Haut aufweisen, sie sollen möglichst die  
15 Wasserbindung in der Haut positiv beeinflussen, die Elastizität der Haut erhalten oder erhöhen und somit eine Glättung der Haut fördern. Darüber hinaus sollen sie vorzugsweise beim Auftragen auf die Haut ein angenehmes Hautgefühl erzeugen.

20 In der älteren Deutschen Patentanmeldung DE 10337863.4 wird die Verwendung zumindest einer Verbindung gemäß der Formel



oder einer Zubereitung enthaltend mindestens eine Verbindung dieser Formel, wobei

30 R¹ und R² gleich oder verschieden sein können und ausgewählt sind aus

- H, -C(=O)-R⁷, -C(=O)-OR⁷,
- geradkettigen oder verzweigten C₁- bis C₂₀-Alkylgruppen,

- 5
- geradkettigen oder verzweigten C<sub>3</sub>- bis C<sub>20</sub>-Alkenylgruppen, geradkettigen oder verzweigten C<sub>1</sub>- bis C<sub>20</sub>-Hydroxyalkylgruppen, wobei die Hydroxygruppe an ein primäres oder sekundäres Kohlenstoffatom der Kette gebunden sein kann und weiter die Alkylkette auch durch Sauerstoff unterbrochen sein kann, und/oder
  - C<sub>3</sub>- bis C<sub>10</sub>-Cycloalkylgruppen und/oder C<sub>3</sub>- bis C<sub>12</sub>-Cycloalkenylgruppen, wobei die Ringe jeweils auch durch -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Gruppen mit n = 1 bis 3 überbrückt sein können,

R<sup>3</sup> steht für H oder geradkettige oder verzweigte C<sub>1</sub>- bis C<sub>20</sub>-Alkylgruppen, R<sup>4</sup> steht für H oder OR<sup>8</sup>,

10 R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gleich oder verschieden sein können und ausgewählt sind aus

- -H, -OH,
- geradkettigen oder verzweigten C<sub>1</sub>- bis C<sub>20</sub>-Alkylgruppen,
- geradkettigen oder verzweigten C<sub>3</sub>- bis C<sub>20</sub>-Alkenylgruppen,
- geradkettigen oder verzweigten C<sub>1</sub>- bis C<sub>20</sub>-Hydroxyalkylgruppen, wobei die Hydroxygruppe an ein primäres oder sekundäres Kohlenstoffatom der Kette gebunden sein kann und weiter die Alkylkette auch durch Sauerstoff unterbrochen sein kann und

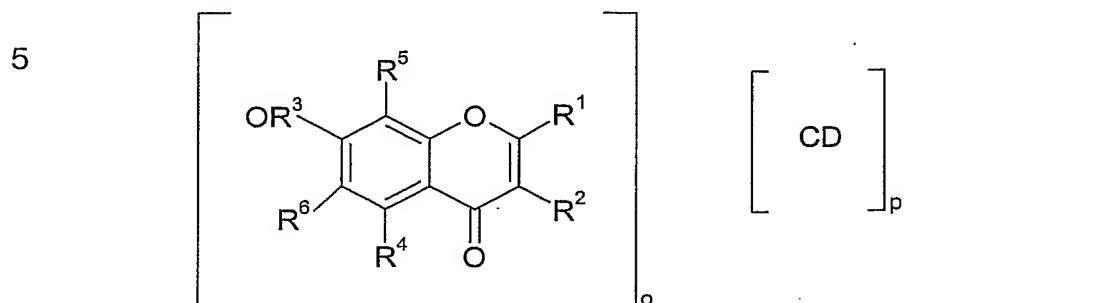
15 R<sup>7</sup> steht für H, geradkettige oder verzweigte C<sub>1</sub>- bis C<sub>20</sub>-Alkylgruppen, eine Polyhydroxy-Verbindung, wie vorzugsweise einen Ascorbinsäurerest oder glycosidische Reste und

20 R<sup>8</sup> steht für H oder geradkettige oder verzweigte C<sub>1</sub>- bis C<sub>20</sub>-Alkylgruppen, wobei mindestens 2 der Substituenten R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>-R<sup>6</sup> verschieden von H sind oder mindestens ein Substituent aus R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> für -C(=O)-R<sup>7</sup> oder -C(=O)-OR<sup>7</sup> steht,

25 zur Pflege, Konservierung oder Verbesserung des allgemeinen Zustandes der Haut oder Haare beschrieben. Bei der Anwendung dieser Verbindungen besteht der Wunsch nach Darreichungsformen, die sich leichter in Zubereitungen einarbeiten lassen, deren Zubereitungen eine erhöhte Lagerstabilität zeigen, bzw. in denen die Bioverfügbarkeit der Verbindungen erhöht ist.

30 Jetzt wurde überraschend gefunden, dass die Komplexierung dieser Verbindungen mit Cyclodextrinen zu Produkten führt, welche die genannten Anforderungen in hervorragender Weise erfüllen.

Ein erster Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher Komplex Verbindungen nach Formel I



worin

$R^1$  und  $R^2$  gleich oder verschieden sein können und ausgewählt sind aus

- 15
- H,  $-C(=O)-R^7$ ,  $-C(=O)-OR^7$ ,
  - geradkettigen oder verzweigten  $C_1$ - bis  $C_{20}$ -Alkylgruppen,
  - geradkettigen oder verzweigten  $C_3$ - bis  $C_{20}$ -Alkenylgruppen,
  - geradkettigen oder verzweigten  $C_1$ - bis  $C_{20}$ -Hydroxyalkylgruppen,
- wobei die Hydroxygruppe an ein primäres oder sekundäres Kohlenstoffatom der Kette gebunden sein kann und weiter die Alkylkette auch durch Sauerstoff unterbrochen sein kann, und/oder
- 20
- $C_3$ - bis  $C_{10}$ -Cycloalkylgruppen und/oder  $C_3$ - bis  $C_{12}$ -Cycloalkenylgruppen, wobei die Ringe jeweils auch durch  $-(CH_2)_n$ -Gruppen mit  $n = 1$  bis 3 überbrückt sein können,

$R^3$  steht für H oder geradkettige oder verzweigte  $C_1$ - bis  $C_{20}$ -Alkylgruppen,

$R^4$  steht für H oder  $OR^8$ ,

$R^5$  und  $R^6$  gleich oder verschieden sein können und ausgewählt sind aus

- 25
- H, -OH,
  - geradkettigen oder verzweigten  $C_1$ - bis  $C_{20}$ -Alkylgruppen,
  - geradkettigen oder verzweigten  $C_3$ - bis  $C_{20}$ -Alkenylgruppen,
  - geradkettigen oder verzweigten  $C_1$ - bis  $C_{20}$ -Hydroxyalkylgruppen,
- wobei die Hydroxygruppe an ein primäres oder sekundäres Kohlenstoffatom der Kette gebunden sein kann und weiter die Alkylkette auch durch Sauerstoff unterbrochen sein kann und
- 30

$R^7$  steht für H, geradkettige oder verzweigte  $C_1$ - bis  $C_{20}$ -Alkylgruppen, eine Polyhydroxy-Verbindung, wie vorzugsweise einen Ascorbinsäurerest oder glycosidische Reste und

$R^8$  steht für H oder geradkettige oder verzweigte  $C_1$ - bis  $C_{20}$ -Alkylgruppen, wobei mindestens 2 der Substituenten  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ - $R^6$  verschieden von H sind oder mindestens ein Substituent aus  $R^1$  und  $R^2$  für  $-C(=O)-R^7$  oder  $-C(=O)-OR^7$  steht,

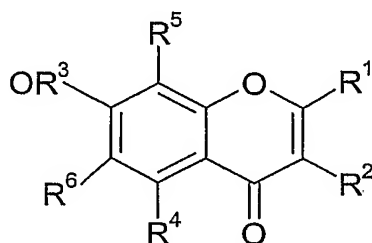
CD steht für ein Cyclodextrin-Molekül

o steht für die Zahl 1 und

p steht für eine Zahl aus dem Bereich 0,5 bis 3.

Ein zweiter Gegenstand der vorliegenden Anmeldung sind Zubereitungen enthaltend einen geeigneten Träger, dadurch gekennzeichnet, dass die Zubereitungen

- 0,005 bis 99 Gew.-% einer Komplex-Verbindung nach Formel I mit Resten, wie oben beschrieben, enthält oder die Zubereitung
- 0,002 bis 70 Gew.-% Cyclodextrin und
- 0,001 bis 60 Gew.-% mindestens einer Verbindung der Formel II oder ihrer topisch verträglicher Salze und/oder Derivate enthält,



II

wobei

$R^1$  und  $R^2$  gleich oder verschieden sein können und ausgewählt sind aus

- H,  $-C(=O)-R^7$ ,  $-C(=O)-OR^7$ ,
- geradkettigen oder verzweigten  $C_1$ - bis  $C_{20}$ -Alkylgruppen,
- geradkettigen oder verzweigten  $C_3$ - bis  $C_{20}$ -Alkenylgruppen, geradkettigen oder verzweigten  $C_1$ - bis  $C_{20}$ -Hydroxyalkylgruppen, wobei die Hydroxygruppe an ein primäres oder sekundäres Kohlenstoffatom

der Kette gebunden sein kann und weiter die Alkylkette auch durch Sauerstoff unterbrochen sein kann, und/oder

- C<sub>3</sub>- bis C<sub>10</sub>-Cycloalkylgruppen und/oder C<sub>3</sub>- bis C<sub>12</sub>-Cycloalkenylgruppen, wobei die Ringe jeweils auch durch -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Gruppen mit n = 1 bis 3 überbrückt sein können,

R<sup>3</sup> steht für H oder geradkettige oder verzweigte C<sub>1</sub>- bis C<sub>20</sub>-Alkylgruppen,

R<sup>4</sup> steht für H oder OR<sup>8</sup>,

R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gleich oder verschieden sein können und ausgewählt sind aus

- -H, -OH,
- geradkettigen oder verzweigten C<sub>1</sub>- bis C<sub>20</sub>-Alkylgruppen,
- geradkettigen oder verzweigten C<sub>3</sub>- bis C<sub>20</sub>-Alkenylgruppen,
- geradkettigen oder verzweigten C<sub>1</sub>- bis C<sub>20</sub>-Hydroxyalkylgruppen, wobei die Hydroxygruppe an ein primäres oder sekundäres Kohlenstoffatom der Kette gebunden sein kann und weiter die Alkylkette auch durch Sauerstoff unterbrochen sein kann und

R<sup>7</sup> steht für H, geradkettige oder verzweigte C<sub>1</sub>- bis C<sub>20</sub>-Alkylgruppen, eine Polyhydroxy-Verbindung, wie vorzugsweise einen Ascorbinsäurerest oder glycosidische Reste und

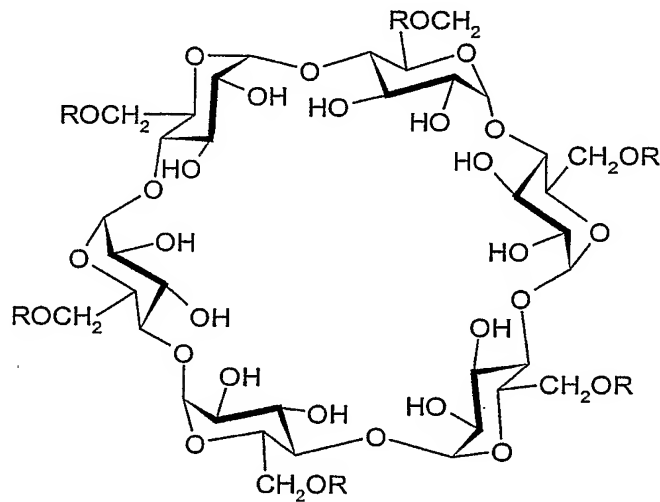
R<sup>8</sup> steht für H oder geradkettige oder verzweigte C<sub>1</sub>- bis C<sub>20</sub>-Alkylgruppen, wobei mindestens 2 der Substituenten R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>-R<sup>6</sup> verschieden von H sind oder mindestens ein Substituent aus R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> für -C(=O)-R<sup>7</sup> oder -C(=O)-OR<sup>7</sup> steht.

Grundsätzlich sind im Sinne der vorliegenden Erfindung von der Bezeichnung „Verbindung nach Formel I bzw. II“ auch die Salze der Verbindungen nach Formel I bzw. II umfasst. Zu den bevorzugten Salzen gehören dabei insbesondere Alkali- und Erdalkalimetallsalze sowie Ammonium-Salze, insbesondere jedoch Natrium- und Kalium-Salze.

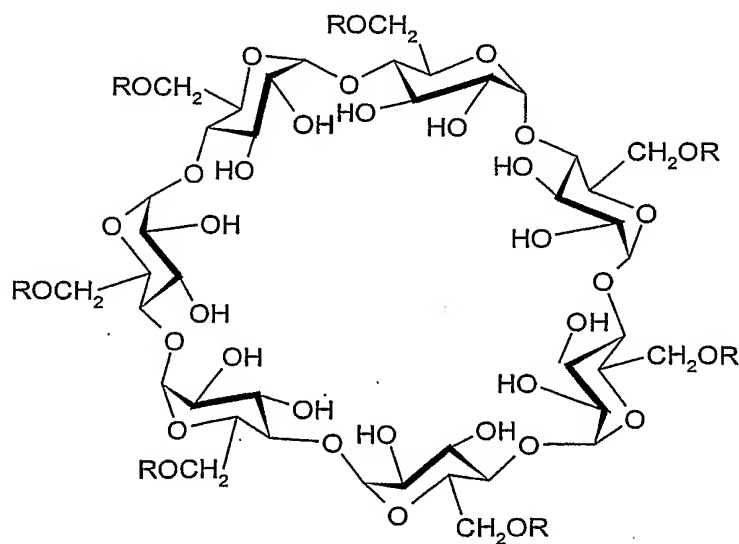
Bei den erfindungsgemäßen Zubereitungen handelt es sich dabei üblicherweise entweder um topisch anwendbare Zubereitungen, beispielsweise kosmetische oder dermatologische Formulierungen, oder um Arzneimittel bzw. Nahrungsmittel bzw. Nahrungsergänzungsmittel. Die Zubereitungen enthalten einen kosmetisch oder dermatologisch oder

pharmazeutisch oder Nahrungsmittel-geeigneten Träger und je nach gewünschtem Eigenschaftsprofil optional weitere geeignete Inhaltsstoffe.

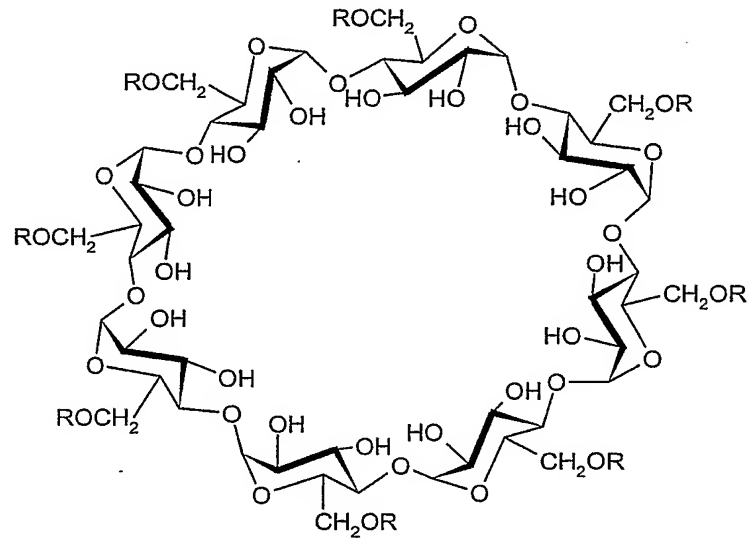
5 Cyclodextrine sind aus 6, 7, 8 oder noch mehr  $\alpha$ -1,4-verknüpften Glucose-einheiten aufgebaut, wobei die Cyclohexaamylose (alpha- oder  $\alpha$ -Cyclodextrin) sich durch die Struktur



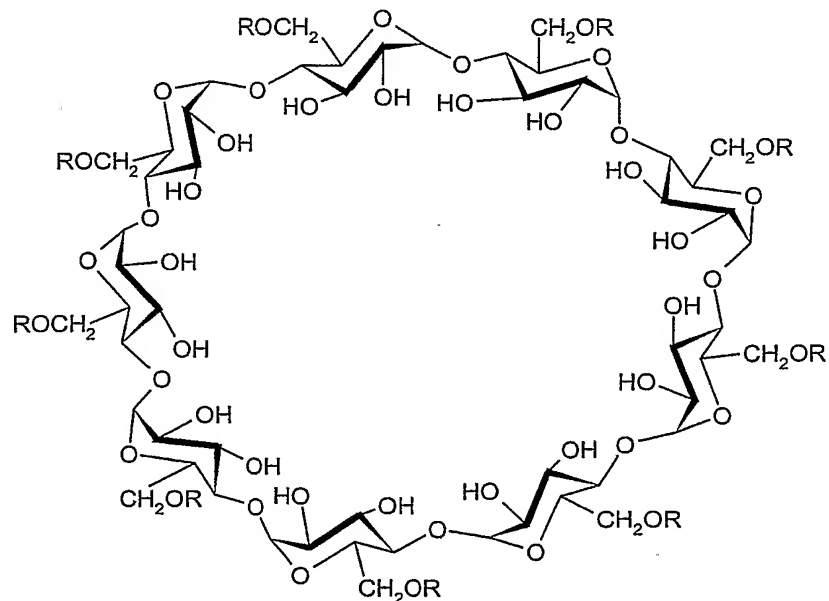
auszeichnet. Die Cycloheptaamylose (beta- oder  $\beta$ -Cyclodextrin) zeichnet sich durch die Struktur



aus. Die Cyclooctaamylose (gamma- oder  $\gamma$ -Cyclodextrin) zeichnet sich durch die Struktur



aus. Die Cycloenneaamylose (delta- oder  $\delta$ -Cyclodextrin) zeichnet sich durch die Struktur



aus. Cyclodextrine können in der underivatisierten Form ( $R = H$ ) oder auch in derivatisierter Form, z. B. in der Position R alkoxyliert, Hydroxyalkyliert oder alkyliert, insbesondere propoxyliert oder methyliert vorliegen.



Chromon-Cyclodextrin-Komplexe sind dabei im Prinzip bekannt:

- M. Christoff, L.T. Okano, C. Bohne, J. Photochem. and Photobiol, A: Chemistry, 134 (2000) S. 169-176 befassen sich mit Flavon- und Chromon- $\beta$ -Cyclodextrin-Komplexen. Es wird die Dynamik der Komplexbildung anhand der Grundverbindungen Flavon und Chromon untersucht.
- M. Milewski, W. Urjasz, A. Maciejewski, W. Augustyniak, Polish J. Chem. 72 (1998) S. 2405-2417 untersuchen verschiedene  $\beta$ -Cyclodextrin-Komplexe von aromatischen Ketonen. Es wird festgestellt, dass sich 1:1 -  $\beta$ -Cyclodextrin-Komplexe von Chromon bzw. 2-Butyl-Chromon bilden.

Anwendungen verschiedener Chromon-Derivate sind ebenfalls aus der Literatur bekannt:

Die Verwendung von bestimmten 2-(Alkyl)carboxyl oder 2-(Alkyl)phenyl substituierten Chromen-4-nderivaten in Kombination mit zweiwertigem Zink in pharmazeutischen und kosmetischen Zubereitungen ist aus EP-A-0 304 802 bekannt. Die Zubereitungen eignen sich zur Hautbehandlung, insbesondere zur Behandlung von Dermatosen einschließlich atopischem Ekzem.

Aus EP-A-0 424 444 ist die Verwendung von Salzen der Chromoncarboxylsäure in Kosmetika zur Bekämpfung der Hautalterung bekannt. Dabei zeigt die Verbindung eine UV-filternde Wirkung und hat im Tierversuch folgende Wirkungen: der Anteil gebundener Lipide in der Haut erhöht sich, der Anteil an löslichem Kollagen in der Haut wird erhöht, die Widerstandsfähigkeit der Haut gegenüber einwirkungen der fibroplatischen Proteasen Kollagenase und Elastase wird erhöht.

Aus US 6,019,992 sind kosmetische Zubereitungen bekannt, die 4-Chromanon enthalten, und die sich zur Behandlung von gealterter, trockener oder faltiger Haut eignen. Dabei wird gezeigt, dass 4-Chromanon in Keratinozyten-Kulturen die Differenzierung der Zellen fördert und die Lipid-Produktion anregt.

Aus EP-A-1 216 692 ist die Verwendung von 2-Methyl-2-( $\beta$ -Carboxyethyl)-Chroman-Derivaten in kosmetischen Zubereitungen bekannt. Die genannten Zubereitungen eignen sich besonders zur Prophylaxe gegen Alterungsprozesse von Haut und Haaren sowie zur Prophylaxe gegen trockene Haut, Faltenbildung und Pigmentstörungen.

Zubereitungen zur topischen Anwendung, die Chromon-Derivate, wie z.B. Chromon, 7-Hydroxychromon, 7-Methoxychromon, 5,7-Dihydroxy-2-methyl-chromon, 3-Methyl-2-butenyloxy-chromon, 3-Acetyl-5,7-dihydroxy-2-methyl-chromon, 5-hydroxychromon, n-Pentyl-7-methoxychromon-2-carboxylat, n-Undecyl-5-methoxychromon-2-carboxylat, 5-Hydroxy-7-methoxy-2-methyl-chromon, 7-Methoxy-chromon-2-carbonsäure, n-Pentyl-chromon-2-carbonsäure, 5-methoxychromon und Chromon-2-carbonsäure, enthalten, sind aus der japanischen Patentanmeldung JP 05/301813 bekannt. Die Chromon-Derivate wirken als hautverträgliche Tyrosinase-Inhibitoren, welche die Hyperpigmentierung der Haut verringern.

Aus der Japanischen Patentanmeldung JP 09/188608 ist die Verwendung von substituierten Chromon-Derivaten, wie insbesondere 5,7-Dihydroxychromone, 7-Methoxychromone, 5-Hydroxy-7-methoxy-2-methyl-chromon und 5-Hydroxy-2-methyl-chromon, als Wirkstoff gegen graue Haare bekannt. Die Wirkung wird dabei auf die Aktivierung der Farbpigment-bildenden Zellen und die Steigerung der Melanogenese zurückgeführt.

Ein Mittel gegen Hautalterung enthaltend Chromon-Derivate, die in Position 2 mit C<sub>1-15</sub>-Alkyl substituiert sind und in Position 7 H-, OH- oder Alkoxy-Substitution aufweisen, in Kombination mit Aminopropanolderivaten ist aus JP 10/194919 bekannt.

Kosmetische Zubereitung, die substituierte Chromon-Derivaten, wie z.B. 2-(1-Ethylpentyl)-chromon, 5,7-Dihydroxychromone, 7-Methoxychromone, 5-Hydroxy-7-methoxy-2-methyl-chromon und 5-Hydroxy-2-methyl-chromon und aromatische Verbindungen mit einem Schmelzpunkt von  $-10^{\circ}\text{C}$  oder darüber enthalten, sind aus JP 10/114640 bekannt. Dabei erleichtert das Chromon-Derivat die Einarbeitung der aromatischen Verbindung in die kosmetische Formulierung.

Es hat sich für den Fachmann nicht vorhersehbar herausgestellt, dass Komplex Verbindungen der Formel I bzw. Zubereitungen zur topischen

Anwendung enthaltend die oben genannten Komplex-Verbindungen der Formel I bzw. Verbindungen der Formel II und Cyclodextrine den Nachteilen des Standes der Technik abhelfen.

5        Dabei ist es insbesondere von Vorteil, wenn als Cyclodextrine  $\gamma$ -Cyclodextrine, vorzugsweise an ein oder mehreren Hydroxygruppen C<sub>1-24</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-24</sub>-Hydroxyalkyl-substituierte gamma-Cyclodextrine, wie insbesondere Hydroxypropyl- $\gamma$ -Cyclodextrin, oder Gemische aus Cyclodextrinen, welche mindestens zu 30 Gew.%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Cyclodextringemisches an den o.g.  $\gamma$ -Cyclodextrinen  
10        enthalten, verwendet werden.

         Weiterhin vorteilhaft ist es, wenn der Gehalt an Cyclodextrinen 0,01-20,0 Gew.%, bevorzugt 0,05-10,0 Gew.%, besonders bevorzugt 0,1-5,0 Gew.%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung beträgt. Der Anteil der Verbindungen der Formel II in der Zubereitung  
15        beträgt dabei vorzugsweise von 0,01 bis 20 Gew.%, besonders bevorzugt von 0,05 bis 10 Gew.% und insbesondere bevorzugt von 0,1 bis 5 Gew.% bezogen auf die gesamte Zubereitung. Ganz außerordentlich bevorzugt beträgt der Anteil der Verbindungen der Formel II in der Zubereitung von 0,1 bis 2 Gew.% bezogen auf die gesamte Zubereitung.

20        Die Wirkstoffkombinationen gemäß der Erfindung bzw. kosmetische oder dermatologische Zubereitungen, solche Wirkstoffkombinationen enthaltend, sind in jeglicher Hinsicht überaus befriedigende Präparate. Es war für den Fachmann nicht vorauszusehen, dass die Zubereitungen gemäß der Erfindung

- 25        • Verbindungen der Formel II in erhöhter Bioverfügbarkeit bereitstellen,  
         • besser die Barriereeigenschaften der Haut erhalten oder wiederherstellen,  
         • besser der Hautaustrocknung entgegenwirken und  
         • die Haut besser vor Umwelteinflüssen schützen als die Zubereitungen des Standes der Technik.

30        Erfindungsgemäß bevorzugte Verwendungen der Verbindungen gemäß Formel I bzw. von Zubereitungen enthaltend mindestens eine Verbindung

5 nach Formel I sind dabei insbesondere die Verwendung zur Prophylaxe gegen zeit- und/oder lichtinduzierte Alterungsprozesse der menschlichen Haut oder menschlicher Haare, insbesondere zur Prophylaxe gegen trockene Haut, Faltenbildung und/oder Pigmentstörungen, und/oder zur Reduktion oder Verhinderung schädigender Effekte von UV-Strahlen auf die Haut, sowie zur Prophylaxe gegen oder Reduktion von Hautunebenheiten, wie Falten, feinen Linien, rauher Haut oder großporiger Haut.

10 Erfindungsgemäß bevorzugte Verwendungen der Verbindungen gemäß Formel I bzw. von Zubereitungen enthaltend mindestens eine Verbindung nach Formel I sind weiter die Verwendung zur Prophylaxe und/oder Verhinderung von vorzeitiger Hautalterung, insbesondere zur Prophylaxe und/oder Verhinderung von licht- oder alterungsbedingter Faltenbildung der Haut, zur Verminderung der Pigmentierungen und der Keratosis actinica und zur Prophylaxe und/oder Behandlung aller Krankheiten, die  
15 mit der normalen Alterung oder der licht-bedingten Alterung der Haut zusammenhängen, sowie zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Hautkrankheiten, die mit einer Störung der Keratinisierung verbunden sind, die die Differenzierung und Zellprolif-eration betrifft, insbesondere zur Behandlung der Akne vulgaris, Akne comedonica, der polymorphen Akne, der Akne rosacea, der nodulären Akne, der Akne conglobata, der alters-  
20 bedingten Aknen, der als Nebenwirkung auftretenden Aknen, wie der Akne solaris, der medikamenten-bedingten Akne oder der Akne professionalis, zur Behandlung anderer Störungen der Keratinisierung, insbesondere der Ichtyosen, der ichtyosi-formen Zustände, der Darrier-Krankheit, der Keratosis palmoplantaris, der Leukoplasien, der leukoplasiformen Zustände, der Haut- und Schleimhaut-flechten (Buccal) (Lichen), zur  
25 Behandlung anderer Hauterkrankungen, die mit einer Störung der Keratinisierung zusammenhängen und eine entzünd-liche und/oder immunoallergische Komponente haben und insbesondere aller Formen der Psoriasis, die die Haut, die Schleimhäute und die Finger und Zehennägel betreffen, und des psoriatischen Rheumas und der Haut-  
30 atopien, wie Ekzemen oder der respiratorischen Atopie oder auch der Hypertrophie des Zahnfleisches, sowie zur Prophylaxe und/oder Behandlung aller gutartigen oder bösartigen Wucherungen der Dermis

oder Epidermis, die gegebenenfalls viralen Ursprungs sind, wie Verruca vulgaris. Veruca plana, Epidermodysplasia verruciformis, orale Papillomatose, Papillo-matosis florida, und der Wucherungen, die durch UV-Strahlung hervorgerufen werden können, insbesondere des Epithelioma baso-cellulare und Epithelioma spinocellulare.

Es wird vermutet, dass bevorzugte Verbindungen der Formel I auch als Enzymhemmer wirken. Sie hemmen vermutlich Histidindecaboxylase, Proteinkinasen, Elastase, Aldosereduktase sowie Hyaluronidase, und ermöglichen daher, die Unversehrtheit der Grundsubstanz vaskulärer Hüllen aufrecht zu erhalten. Ferner hemmen sie vermutlich nicht spezifisch Katechol-O-methyltransferase, wodurch die Menge der verfügbaren Katecholamine und dadurch die Gefäßfestigkeit erhöht wird. Weiter hemmen sie AMP-Phosphodiesterase, wodurch die Substanzen ein Potential zur Hemmung der Thrombozytenaggregation aufweisen.

Aufgrund dieser Eigenschaften eignen sich die erfindungsgemäßen Zubereitungen allgemein zur Immunprotektion und zum Schutz der DNA und RNA. Insbesondere eignen sich die Zubereitungen dabei zum Schutz von DNA und RNA vor oxidativen Angriffen, vor Radikalen und vor Schädigung durch Strahlung, insbesondere UV-Strahlung. Ein weiterer Vorteil der erfindungsgemäßen Zubereitungen ist der Zellschutz, insbesondere der Schutz von Langerhans-Zellen vor Schäden durch die oben genannten Einflüsse. Alle diese Verwendungen bzw. die Verwendung der Verbindungen der Formel I zur Herstellung entsprechend einsetzbarer Zubereitungen sind ausdrücklich auch Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Dabei ist jeweils die Verwendung der Verbindungen gemäß Formel I zur Herstellung von Zubereitungen geeignet zu den oben angegebenen Verwendungen auch Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Bei Anwendung der erfindungsgemäß verwendeten Komplex-Verbindungen bzw. kosmetischer oder topischer dermatologischer Zubereitungen mit einem wirksamen Gehalt an erfindungsgemäß verwendeten Wirkstoffkombinationen ist in überraschender Weise eine wirksame Behandlung, aber auch eine Prophylaxe

- von defizitären, sensitiven oder hypoaktiven Hautzuständen oder defizitären, sensitiven oder hypoaktiven Zustände von Hautanhangsgebilden,
  - von umweltbedingten (Rauch, Smog, reaktive Sauerstoffspezies, freie Radikale) und insbesondere lichtbedingten negativen Veränderungen der Haut und der Hautanhangsgebilde,
  - von lichtbedingten Hautschäden,
  - von Juckreiz,
  - von trockenen Hautzuständen und Hornschichtbarrierestörungen,
  - von entzündlichen Hautzuständen sowie atopischem Ekzem, seborrhoischem Ekzem, polymorpher Lichtdermatose, Psoriasis, Vitiligo
- möglich.

Erfindungsgemäß ist auch die Verwendung der Komplex-Verbindungen nach Formel I bzw. der Zubereitungen enthaltend die Verbindungen gemäß Formel II und Cyclodextrine

- zur kosmetischen oder dermatologischen Behandlung oder Prophylaxe unerwünschter Hautzustände,
- zur Prophylaxe und Behandlung von entzündlichen Hautzuständen - auch dem atopischen Ekzem,
- zum Hautschutz bei empfindlich determinierter trockener Haut,
- zum Schutz der Haut vor Photoreaktionen,
- zur Behandlung und Prophylaxe von sensiblen Hautzuständen.

Die Komplex-Verbindungen bzw. Zubereitungen enthaltend die Wirkstoffkombination gemäß der Erfindung wirken in all diesen Verwendungen synergistisch in Bezug auf die einzelnen Komponenten.

Erfindungsgemäß vorteilhaft ist die Verwendung von Cyclodextrinen und/oder Cyclodextrinderivaten zur Erhöhung der Löslichkeit von

Verbindungen der Formel II. Weiterhin vorteilhaft ist die Verwendung von Cyclodextrinen und/oder Cyclodextrinderivaten zur Verbesserung der biologischen Wirksamkeit von Verbindungen der Formel II.

5 Die erfindungsgemäße Verwendung von Chromen-4-on-Derivaten der allgemeinen Formel I in Zubereitungen bietet u.a. einen Schutz vor Schäden, die durch UV-Strahlung oder durch reaktive Verbindungen hervorgerufene Prozesse direkt oder indirekt verursacht werden, wie z. B. der Hautalterung, dem Verlust der Hautfeuchtigkeit, dem Verlust der Hautelastizität, der Bildung von Falten oder Runzeln oder von  
10 Pigmentstörungen oder Altersflecken.

Weiterhin betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung der o.g. Zubereitungen zur Vorbeugung unerwünschter Veränderungen des Hautbildes, wie z.B. Akne oder fettige Haut, Keratosen, lichtempfindliche, entzündliche, erythrematöse, allergische oder autoimmunreaktive  
15 Reaktionen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen bzw. Zubereitungen dienen vorzugsweise aber auch zur Beruhigung von empfindlicher und gereizter Haut, zur vorbeugenden Regulation der Kollagen-, Hyaluronsäure-, Elastinsynthese, Stimulation der DNA-Synthese, insbesondere bei  
20 defizitären oder hypoaktiven Hautzuständen, Regulation der Transkription und Translation matrixabbauender Enzyme, insbesondere der MMPs, Steigerung der Zellerneuerung und Regeneration der Haut, Steigerung der hauteigenen Schutz- und Reparaturmechanismen für DNA, Lipide und/oder Proteine.

25 Bevorzugt einzusetzende Verbindungen gemäß Formel I sind dadurch gekennzeichnet, dass  $R^3$  steht für H und  $R^4$  steht für OH da das Wirkpotential von Vertretern dieser Erfindungsklasse im oben genannten Sinne besonders hoch ist. Wenn zusätzlich mindestens einer der Reste  $R^5$  und  $R^6$  für OH steht, verfügen diese bevorzugten Verbindungen neben den  
30 oben genannten Eigenschaften zusätzlich über ein antioxidantes Potential. Daher können sie in Zubereitungen gleichzeitig als Antioxidans fungieren.

Andere bevorzugt einzusetzende Verbindungen nach Formel I sind dadurch gekennzeichnet, dass  $R^5$  und  $R^6$  für H stehen. In diesem Fall sind die Reste  $R^3$  und  $R^4$  frei zugänglich, was, wie vermutet wird, vorteilhaft für die Interaktion mit an den genannten Wirkungen beteiligten Enzymen ist.

5

Ebenfalls bevorzugt einzusetzende Verbindungen nach Formel I sind dadurch gekennzeichnet, dass einer der Reste  $R^1$  oder  $R^2$  für H steht und der andere Rest steht für  $-C(=O)-R^7$ ,  $-C(=O)-OR^7$  oder eine geradkettige oder verzweigte  $C_1$ - bis  $C_{20}$ -Alkylgruppe.

10

Als glycoside Reste können insbesondere Mono- oder Oligosaccharidreste eingesetzt werden. Bevorzugt sind dabei Hexosylreste, insbesondere Ramnosylreste und Glucosylreste. Aber auch andere Hexosylreste, beispielsweise Allosyl, Altrosyl, Galactosyl, Gulosyl, Idosyl, Mannosyl und Talosyl sind gegebenenfalls vorteilhaft zu verwenden. Es kann auch vorteilhaft sein, Pentosylreste zu verwenden. Die Glycosylreste können  $\alpha$ - oder  $\beta$ -glycosidisch mit dem Grundkörper verbunden sein. Ein bevorzugtes Disaccharid ist beispielsweise das 6-O-(6-deoxy- $\alpha$ -L-mannopyranosyl)- $\beta$ -D-glucopyranosid.

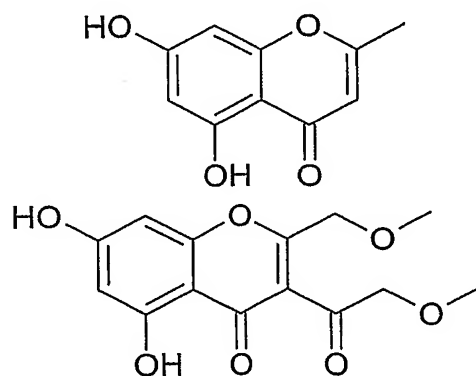
15

Vorzugsweise handelt es sich bei dem Chromon-Anteil der Verbindung I um eine Verbindung ausgewählt aus den Verbindungen mit den Formeln IIa-IIn:

20

25

30

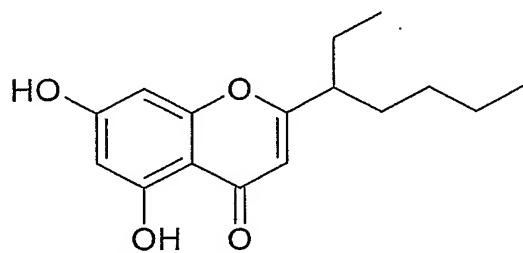


IIa

IIb

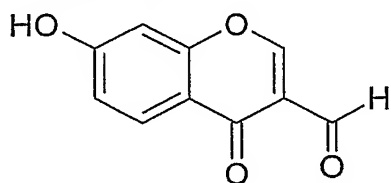


5



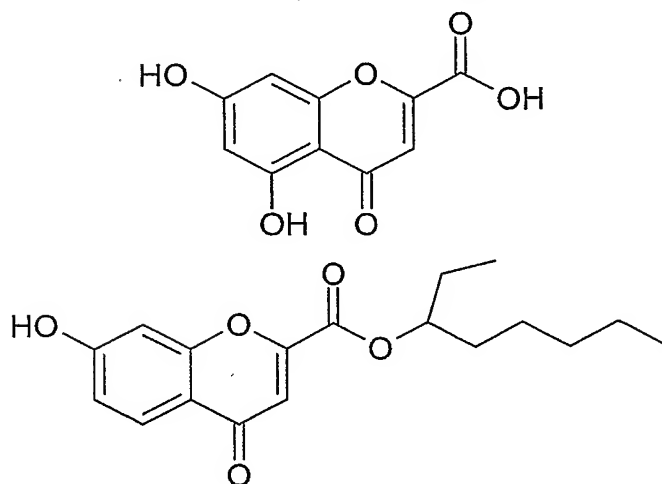
IIc

10



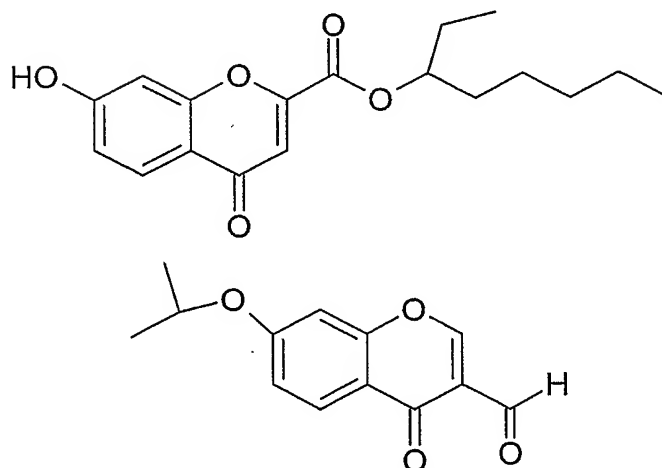
IIId

15



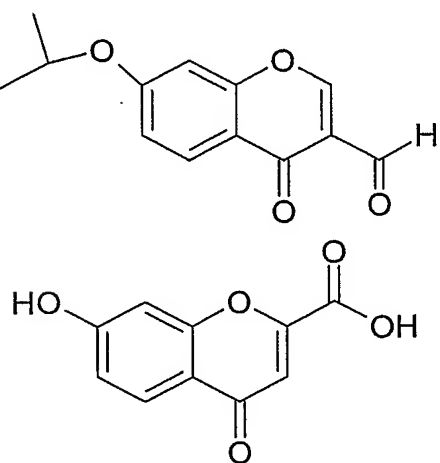
IIe

20



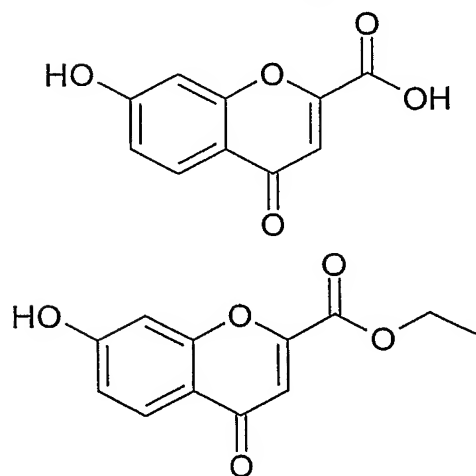
IIIf

25



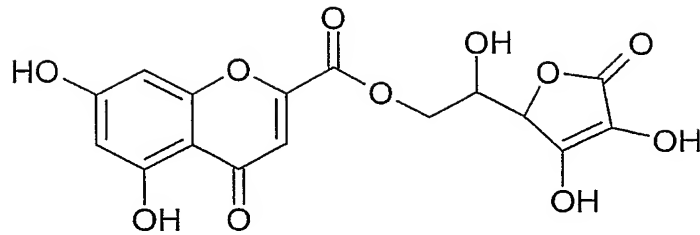
IIg

30



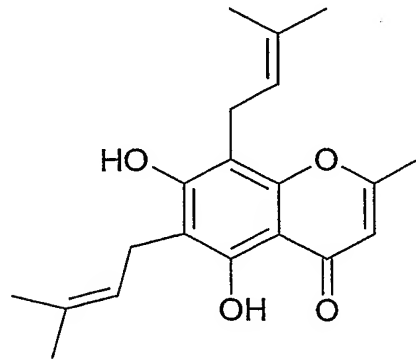
IIh

III



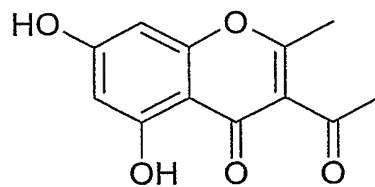
IIk

5



IIIm

10



IIIn

15

20

Die Chromon-Anteile der Verbindungen der Formel I bzw. Verbindungen der Formel II können nach Methoden, die dem Fachmann wohl bekannt und in der Literatur beschrieben sind (z.B. in Standard-Werken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), gewonnen oder hergestellt werden.

25

Beispielsweise kommt 5,7-Dihydroxy-2-methyl-chromen-4-on in Pflanzen vor und kann durch Extraktion gewonnen werden. Die Herstellung der Pflanzenextrakte erfolgt durch übliche Methoden der Extraktion der Pflanzen bzw. Pflanzenteile. Geeignete Extraktionsverfahren können sein:

30

5 Mazeration, Remazeration, Digestion, Bewegungsmazeration, Wirbelextraktion, Ultraschalleextraktion, Gegenstromextraktion, Perkolation, Reperkolation, Evakolation, Diakolation oder Festflüssig-Extraktion unter kontinuierlichem Rückfluss, die in einem Soxhlet-Extraktor durchgeführt wird.

Als Lösungsmittel für die Extraktion kann beispielsweise Wasser oder ein Alkohol verwendet werden.

10 Es ist dem allgemeinen Wissen des Fachmanns zuzurechnen, wie diese Extraktionen im Einzelnen durchgeführt werden und die erhaltenen Rohextrakte durch allgemein geläufige Methoden aufgereinigt werden können.

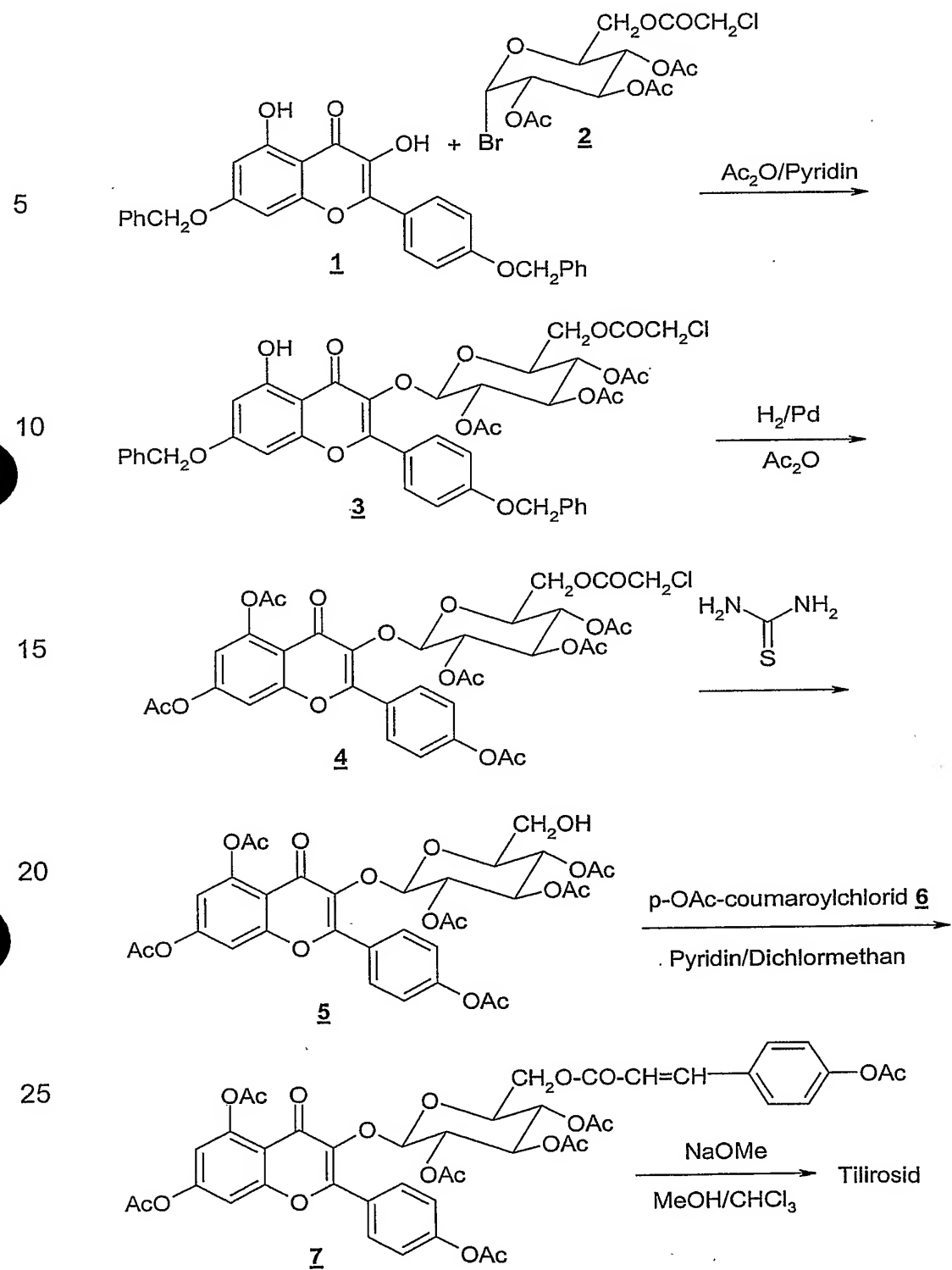
15 Ein möglicher Syntheseweg für 5,7-Dihydroxy-2-methyl-chromen-4-on ist z.B. auch in B. Vermes, H. Wagner, Stud. Org. Chem. (Amsterdam) (1982), Volume date 1981, 11 (Flavonoids, Bioflavonoids), 161-167 und in B. Vermes, V.M. Chari, H. Wagner, Helv. Chim. Acta (1981), 64(4), 1964-1967 beschrieben.

20 Die Synthese von 5,7-Dihydroxy-2-methyl-chromen-4-on ist in Schema 1 wiedergegeben. 4',7-Dibenzylkaempferol (1) [H. Wagner, H. Danninger, O. Seligmann, M. Nógrádi, L. Farkas, N. Farnsworth, Chem. Ber. 103 (1978) 3768] wird in Gegenwart von  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  und Pyridin mit 2,3,4-Tri-O-acetyl-6-O-chloroacetyl- $\beta$ -D-glucopyranosylbromid (2) zu Verbindung 3 umgesetzt.

25 Die Verbindung 2 kann nach der in D.Y. Gagniere, P.J.A. Wottero, Carbohydrate Res. 28 (1973) 1965 beschriebenen Methode hergestellt werden. Die katalytische Debenzylierung und anschließende vorsichtige Acetylierung der Verbindung 3 liefert Verbindung 4 aus der nach

30 Entfernung der Chloracetyl-Gruppe mit Thioharnstoff Verbindung 5 erhalten werden kann. In dieser Verbindung ist lediglich eine

Hydroxylgruppe frei, sodaß die Veresterung der Verbindung 5 selektiv verlaufen kann. Die Veresterung mit dem Säurechlorid p-Acetylcoumaroylchlorid 6 kann in einer Mischung aus Pyridin und Dichloromethan durchgeführt werden. Damit die Veresterung vollständig abläuft ist ein Überschuß an Säurechlorid und eine lange Reaktionszeit (ca. 96h) bei Raumtemperatur notwendig. Der letzte Schritt, die selektive Verseifung der 7 Acetylgruppen in Verbindung 7, kann nach der in G. Zemplén, Chem. Ber. 59 (1926) 1258 beschriebenen Methode durchgeführt werden. Hierbei wird unter Verwendung einer katalytischen Menge an NaOCH<sub>3</sub> und einer kalkulierten Menge an Methanol gearbeitet.



Schema 1

Ph = Phenyl, Ac =  $\text{CH}_3\text{CO}$ , Me = Methyl

Andere Chromon-Anteile der Verbindungen der Formel I bzw. Verbindungen der Formel II können durch routinemäßige Abwandlung der in Schema 1 gezeigten Synthese erhalten werden. Hierbei werden je nach Zielmolekül andere Edukte, d.h. andere gegebenenfalls geschützte Chromone, Zuckerkomponenten und Reste, die an die Zuckerkomponente angehängt werden sollen, verwendet.

Die Veresterung glykosidischer OH-Gruppen mit aromatischen Sulfonsäure-Einheiten kann beispielsweise nach der in A.B. Foster et al., J. Chem. Soc. (1954) 3625-3629 beschriebenen Methode erfolgen. Hiernach kann die Zuckerkomponente z.B. mit einem entsprechenden aromatischen Sulfonsäurechlorid in Pyridin zur Reaktion gebracht werden.

Die Veretherung glykosidischer OH-Gruppen mit aromatischen Resten kann beispielsweise nach der in P. Beraud et al., Tetrahedron Let. 30(3) (1989) 325-326 beschriebenen Methode erfolgen. Bei dieser Mitsunobu-Reaktion findet die Veretherung beispielsweise derart statt, dass die Zuckerkomponente zusammen mit Triphenylphosphin  $\text{PPh}_3$  in Pyridin gelöst und mit einer entsprechenden Phenolkomponente und Diethylazodicarboxylat zur Reaktion gebracht wird.

Die Veretherung glykosidischer OH-Gruppen mit Resten gesättigter Kohlenwasserstoffe kann beispielsweise nach der in M. Goebel et al., Tetrahedron 53(9) (1997) 3123-3134 beschriebenen Methode erfolgen. Die Veretherung findet z.B. derart statt, dass die Zuckerkomponente in trockenem Dimethylformamid unter Inertgas vorsichtig mit Natriumhydrid versetzt und danach mit einem geeigneten Alkylierungsreagenz wie z.B. einem entsprechenden Bromid vorsichtig umgesetzt wird.

Die Komplex-Verbindungen der Formel I lassen sich herstellen, indem Verbindungen der Formel II mit Cyclodextrinen in Lösung, vorzugsweise

bei erhöhter Temperatur, umgesetzt werden. Ein entsprechendes Verfahren ist ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

5 Es hat sich gezeigt, dass Komplexe mit etwa 2 mol Cyclodextrin pro mol Chromon der Formel II die erfindungsgemäßen Anforderungen in besonderer Weise erfüllen. Daher ist es erfindungsgemäß bevorzugt, wenn in Formel I o gleich 1 ist und p in dem Bereich 1,75 bis 2,1, vorzugsweise wenn p gleich 2 ist.

10 Entsprechende Verbindungen können hergestellt werden, wenn das Cyclodextrin im Überschuß oder genau im Molverhältnis 2 : 1 bezogen auf das Chromon eingesetzt wird.

15 In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung handelt es sich bei der Zubereitung um eine Zubereitung zum Schutz von Körperzellen gegen oxidativen Stress, insbesondere zur Verringerung der Hautalterung, dadurch gekennzeichnet, dass sie neben den ein oder mehreren Verbindungen nach Formel I oder der Formel II ein oder mehrere weitere Antioxidantien enthält.

20 Es gibt viele aus der Fachliteratur bekannte und bewährte Substanzen, die als Antioxidantien verwendet werden können, z.B. Aminosäuren (z.B. Glycin, Histidin, Tyrosin, Tryptophan) und deren Derivate, Imidazole, (z.B. Urocaninsäure) und deren Derivate, Peptide wie D,L-Carnosin, D-Carnosin, L-Carnosin und deren Derivate (z.B. Anserin), Carotinoide, Carotine (z.B.  $\alpha$ -Carotin,  $\beta$ -Carotin, Lycopin) und deren Derivate, 25 Chlorogensäure und deren Derivate, Liponsäure und deren Derivate (z.B. Dihydroliponsäure), Aurothioglucose, Propylthiouracil und andere Thiole (z.B. Thioredoxin, Glutathion, Cystein, Cystin, Cystamin und deren Glycosyl-, N-Acetyl-, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Amyl-, Butyl- und Lauryl-, Palmitoyl-, Oleyl-,  $\gamma$ -Linoleyl, Cholesteryl- und Glycerylester) sowie deren 30 Salze, Dilaurylthiodipropionat, Distearylthiodipropionat, Thiodipropionsäure und deren Derivate (Ester, Ether, Peptide, Lipide, Nukleotide, Nukleoside und Salze) sowie Sulfoximinverbindungen (z.B. Buthioninsulfoximine,

5 Homocysteinsulfoximin, Buthioninsulfone, Penta-, Hexa-, Heptathionin-sulfoximin) in sehr geringen verträglichen Dosierungen (z.B. pmol bis  $\mu\text{mol/kg}$ ), ferner (Metall-) Chelatoren, (z.B.  $\alpha$ -Hydroxyfettsäuren, Palmitinsäure, Phytinsäure, Lactoferrin),  $\alpha$ -Hydroxysäuren (z.B. Zitronensäure, Milchsäure, Äpfelsäure), Huminsäure, Gallensäure, Gallenextrakte, Bilirubin, Biliverdin, EDTA, EGTA und deren Derivate, ungesättigte Fettsäuren und deren Derivate, Vitamin C und Derivate (z.B. Ascorbylpalmitat, Magnesium-Ascorbylphosphat, Ascorbylacetat), Tocopherole und Derivate (z.B. Vitamin-E-acetat), Vitamin A und Derivate (z.B. Vitamin-A-palmitat) sowie Koniferylbenzoat des Benzoeharzes, Rutinsäure und deren Derivate,  $\alpha$ -Glycosylrutin, Ferulasäure, Furfurylidenglucitol, Carnosin, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Nordhydroguajaretsäure, Trihydroxybutyrophenon, Quercitin, Harnsäure und deren Derivate, Mannose und deren Derivate, Zink und dessen Derivate (z.B.  $\text{ZnO}$ ,  $\text{ZnSO}_4$ ), Selen und dessen Derivate (z.B. Selenmethionin), Stilbene und deren Derivate (z.B. Stilbenoxid, trans-Stilbenoxid).

15 Mischungen von Antioxidantien sind ebenfalls zur Verwendung in den erfindungsgemäßen kosmetischen Zubereitungen geeignet. Bekannte und käufliche Mischungen sind beispielsweise Mischungen enthaltend als aktive Inhaltsstoffe Lecithin, L-(+)-Ascorbylpalmitat und Zitronensäure (z.B. (z.B. Oxynex<sup>®</sup> AP), natürliche Tocopherole, L-(+)-Ascorbylpalmitat, L-(+)-Ascorbinsäure und Zitronensäure (z.B. Oxynex<sup>®</sup> K LIQUID), Tocopherol-extrakte aus natürlichen Quellen, L-(+)-Ascorbylpalmitat, L-(+)-Ascorbinsäure und Zitronensäure (z.B. Oxynex<sup>®</sup> L LIQUID), DL- $\alpha$ -Tocopherol, L-(+)-Ascorbylpalmitat, Zitronensäure und Lecithin (z.B. Oxynex<sup>®</sup> LM) oder Butylhydroxytoluol (BHT), L-(+)-Ascorbylpalmitat und Zitronensäure (z.B. Oxynex<sup>®</sup> 2004). Derartige Antioxidantien werden mit Verbindungen der Formel I oder Formel II in solchen Zusammensetzungen üblicherweise in Verhältnissen im Bereich von 1000:1 bis 1:1000, bevorzugt in Mengen von 100:1 bis 1:100 eingesetzt.

30 Die erfindungsgemäßen Zubereitungen können als weitere Inhaltsstoffe Vitamine enthalten. Bevorzugt sind Vitamine und Vitamin-Derivate ausgewählt aus Vitamin A, Vitamin-A-Propionat, Vitamin-A-Palmitat, Vitamin-A-Acetat, Retinol, Vitamin B, Thiaminchloridhydrochlorid (Vitamin B<sub>1</sub>),

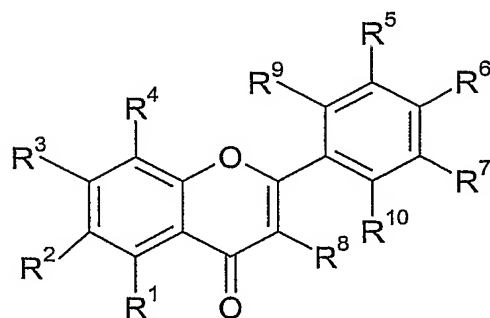


5 Riboflavin (Vitamin B<sub>2</sub>), Nicotinsäureamid, Vitamin C (Ascorbinsäure), Vitamin D, Ergocalciferol (Vitamin D<sub>2</sub>), Vitamin E, DL- $\alpha$ -Tocopherol, Tocopherol-E-Acetat, Tocopherolhydrogensuccinat, Vitamin K<sub>1</sub>, Esculin (Vitamin P-Wirkstoff), Thiamin (Vitamin B<sub>1</sub>), Nicotinsäure (Niacin), Pyridoxin, Pyridoxal, Pyridoxamin, (Vitamin B<sub>6</sub>), Panthothensäure, Biotin, Folsäure und Cobalamin (Vitamin B<sub>12</sub>) in den erfindungsgemäßen kosmetischen Zubereitungen enthalten, insbesondere bevorzugt Vitamin-A-Palmitat, Vitamin C und dessen Derivaten, DL- $\alpha$ -Tocopherol, Tocopherol-E-Acetat, Nicotinsäure, Pantothensäure und Biotin. Vitamine werden dabei mit Verbindungen der Formel I oder Formel II  
10 überlicherweise in Verhältnissen im Bereich von 1000:1 bis 1:1000, bevorzugt in Mengen von 100:1 bis 1:100 eingesetzt.

Unter den Phenolen mit antioxidativer Wirkung sind die teilweise als Naturstoffe vorkommenden Polyphenole für Anwendungen im pharmazeutischen, kosmetischen oder Ernährungsbereich besonders  
15 interessant. Beispielsweise weisen die hauptsächlich als Pflanzenfarbstoffe bekannten Flavonoide oder Bioflavonoide häufig ein antioxidantes Potential auf. Mit Effekten des Substitutionsmusters von Mono- und Dihydroxyflavonen beschäftigen sich K. Lemanska, H. Szymusiak, B. Tyrakowska, R. Zielinski, I.M.C.M. Rietjens; Current Topics in Biophysics 2000, 24(2), 101-108. Es wird dort beobachtet, dass  
20 Dihydroxyflavone mit einer OH-Gruppe benachbart zur Ketofunktion oder OH-Gruppen in 3',4'- oder 6,7- oder 7,8-Position antioxidative Eigenschaften aufweisen, während andere Mono- und Dihydroxyflavone teilweise keine antioxidativen Eigenschaften aufweisen.

25 Häufig wird Quercetin (Cyanidanol, Cyanidenolon 1522, Meletin, Sophoretin, Ericin, 3,3',4',5,7-Pentahydroxyflavon) als besonders wirksames Antioxidans genannt (z.B. C.A. Rice-Evans, N.J. Miller, G. Paganga, Trends in Plant Science 1997, 2(4), 152-159). K. Lemanska, H. Szymusiak, B. Tyrakowska, R. Zielinski, A.E.M.F. Soffers, I.M.C.M. Rietjens; Free Radical Biology&Medicine 2001, 31(7), 869-881  
30 untersuchen die pH-Abhängigkeit der antioxidanten Wirkung von Hydroxyflavonen. Über den gesamten pH-Bereich zeigt Quercetin die höchste Aktivität der untersuchten Strukturen.

Geeignete Antioxidantien sind weiter Verbindungen der Formel III



III

wobei  $R^1$  bis  $R^{10}$  gleich oder verschieden sein können und ausgewählt sind aus

- H
- $OR^{11}$
- geradkettigen oder verzweigten  $C_1$ - bis  $C_{20}$ -Alkylgruppen,
- geradkettigen oder verzweigten  $C_3$ - bis  $C_{20}$ -Alkenylgruppen,
- geradkettigen oder verzweigten  $C_1$ - bis  $C_{20}$ -Hydroxyalkylgruppen, wobei die Hydroxygruppe an ein primäres oder sekundäres Kohlenstoffatom der Kette gebunden sein kann und weiter die Alkylkette auch durch Sauerstoff unterbrochen sein kann, und/oder
- $C_3$ - bis  $C_{10}$ -Cycloalkylgruppen und/oder  $C_3$ - bis  $C_{12}$ -Cycloalkenylgruppen, wobei die Ringe jeweils auch durch  $-(CH_2)_n$ -Gruppen mit  $n = 1$  bis 3 überbrückt sein können,
- wobei alle  $OR^{11}$  unabhängig voneinander stehen für
  - OH
  - geradkettige oder verzweigte  $C_1$ - bis  $C_{20}$ -Alkyloxygruppen,
  - geradkettigen oder verzweigten  $C_3$ - bis  $C_{20}$ -Alkenyloxygruppen,
  - geradkettigen oder verzweigten  $C_1$ - bis  $C_{20}$ -Hydroxyalkoxygruppen, wobei die Hydroxygruppe(n) an ein primäre oder sekundäre Kohlenstoffatome der Kette gebunden sein können und weiter die Alkylkette auch durch Sauerstoff unterbrochen sein kann, und/oder

- C<sub>3</sub>- bis C<sub>10</sub>-Cycloalkyloxygruppen und/oder C<sub>3</sub>- bis C<sub>12</sub>-Cycloalkenyloxygruppen, wobei die Ringe jeweils auch durch -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Gruppen mit n = 1 bis 3 überbrückt sein können und/oder,
  - Mono- und/oder Oligoglycosylreste,
- mit der Maßgabe, dass mindestens 4 Reste aus R<sup>1</sup> bis R<sup>7</sup> stehen für OH und dass im Molekül mindestens 2 Paare benachbarter Gruppen -OH vorliegen,
- oder R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> für OH und die Reste R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>7-10</sup> für H stehen,

wie sie in der Deutschen Patentanmeldung DE-A-10244282 beschrieben sind.

Erfindungsgemäß insbesondere bevorzugte Zubereitungen enthalten neben den Verbindungen der Formel I bzw. Formel II auch UV-Filter.

Bei Einsatz der als UV-A-Filter insbesondere bevorzugten Dibenzoylmethanderivate in Kombination mit den Verbindungen der Formel I bzw. Formel II ergibt sich ein zusätzlicher Vorteil: Die UV-empfindlichen Dibenzoylmethanderivate werden durch die Anwesenheit der Verbindungen der Formel I bzw. Formel II zusätzlich stabilisiert. Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher die Verwendung der Verbindungen gemäß Formel I bzw. Formel II zur Stabilisierung von Dibenzoylmethanderivaten in Zubereitungen.

Prinzipiell kommen alle UV-Filter für eine Kombination mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I bzw. Formel II in Frage. Besonders bevorzugt sind solche UV-Filter, deren physiologische Unbedenklichkeit bereits nachgewiesen ist. Sowohl für UVA wie auch UVB-Filter gibt es viele aus der Fachliteratur bekannte und bewährte Substanzen, z.B.

Benzylidenkampferderivate wie 3-(4'-Methylbenzyliden)-dl-kampfer (z.B. Eusolex® 6300), 3-Benzylidenkampfer (z.B. Mexoryl® SD), Polymere von N-[(2 und 4)-[(2-oxoborn-3-yliden)methyl]benzyl]-acrylamid (z.B. Mexoryl® SW), N,N,N-Trimethyl-4-(2-oxoborn-3-ylidenmethyl)anilinium methylsulfat

(z.B. Mexoryl® SK) oder (2-Oxoborn-3-yliden)toluol-4-sulfonsäure (z.B. Mexoryl® SL),

5 Benzoyl- oder Dibenzoylmethane wie 1-(4-tert-Butylphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)propan-1,3-dion (z.B. Eusolex® 9020) oder 4-Isopropylidibenzoylmethan (z.B. Eusolex® 8020),

10 Benzophenone wie 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon (z.B. Eusolex® 4360) oder 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon-5-sulfonsäure und ihr Natriumsalz (z.B. Uvinul® MS-40),

Methoxyzimtsäureester wie Methoxyzimtsäureoctylester (z.B. Eusolex® 2292), 4-Methoxyzimtsäureisopentylester, z.B. als Gemisch der Isomere (z.B. Neo Heliopan® E 1000),

15 Salicylatderivate wie 2-Ethylhexylsalicylat (z.B. Eusolex® OS), 4-Isopropylbenzylsalicylat (z.B. Megasol®) oder 3,3,5-Trimethylcyclohexylsalicylat (z.B. Eusolex® HMS),

20 4-Aminobenzoessäure und Derivate wie 4-Aminobenzoessäure, 4-(Dimethylamino)benzoessäure-2-ethylhexylester (z.B. Eusolex® 6007), ethoxylierter 4-Aminobenzoessäureethylester (z.B. Uvinul® P25),

25 Phenylbenzimidazolsulfonsäuren, wie 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure sowie ihre Kalium-, Natrium- und Triethanolaminsalze (z.B. Eusolex® 232), 2,2-(1,4-Phenylen)-bisbenzimidazol-4,6-disulfonsäure bzw. deren Salze (z.B. Neoheliopan® AP) oder 2,2-(1,4-Phenylen)-bisbenzimidazol-6-sulfonsäure;

und weitere Substanzen wie

30 - 2-Cyano-3,3-diphenylacrylsäure-2-ethylhexylester (z.B. Eusolex® OCR),  
- 3,3'-(1,4-Phenylendimethylen)-bis-(7,7-dimethyl-2-oxobicyclo-[2.2.1]hept-1-ylmethansulfonsäure sowie ihre Salze (z.B. Mexoryl® SX) und  
- 2,4,6-Triänilino-(p-carbo-2'-ethylhexyl-1'-oxi)-1,3,5-triazin (z.B. Uvinul® T 150)

- 2-(4-Diethylamino-2-hydroxy-benzoyl)-benzoesäure hexylester (z.B. Uvinul®UVA Plus, Fa. BASF).

5

Die in der Liste aufgeführten Verbindungen sind nur als Beispiele aufzufassen. Selbstverständlich können auch andere UV-Filter verwendet werden.

Diese organischen UV-Filter werden in der Regel in einer Menge von 0,5 bis 10 Gewichtsprozent, vorzugsweise 1 - 8 %, in kosmetische Formulierungen eingearbeitet.

10

Weitere geeignete organische UV-Filter sind z.B.

15

- 2-(2H-Benzotriazol-2-yl)-4-methyl-6-(2-methyl-3-(1,3,3,3-tetramethyl-1-(trimethylsilyloxy)disiloxanyl)propyl)phenol (z.B. Silatrizole®),
- 4,4'-[(6-[4-((1,1-Dimethylethyl)aminocarbonyl)phenylamino]-1,3,5-triazin-2,4-diyl)diimino]bis(benzoesäure-2-ethylhexylester) (z.B. Uvasorb® HEB),
- $\alpha$ -(Trimethylsilyl)- $\omega$ -[trimethylsilyloxy]poly[oxy(dimethyl [und ca. 6% methyl[2-[p-[2,2-bis(ethoxycarbonyl)vinyl]phenoxy]-1-methylenethyl] und ca. 1,5 % methyl[3-[p-[2,2-bis(ethoxycarbonyl)vinyl]phenoxy)-propenyl] und 0,1 bis 0,4% (methylhydrogen)silylen]] (n  $\approx$  60) (CAS-Nr. 207 574-74-1)

20

- 2,2'-Methylen-bis-(6-(2H-benzotriazol-2-yl)-4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenol) (CAS-Nr. 103 597-45-1)
- 2,2'-(1,4-Phenylen)bis-(1H-benzimidazol-4,6-disulfonsäure, Mononatriumsalz) (CAS-Nr. 180 898-37-7) und
- 2,4-bis-{[4-(2-Ethyl-hexyloxy)-2-hydroxyl]-phenyl}-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin (CAS-Nr. 103 597-45-, 187 393-00-6).
- 4,4'-[(6-[4-((1,1-Dimethylethyl)aminocarbonyl)phenylamino]-1,3,5-triazin-2,4-diyl)diimino]bis(benzoesäure-2-ethylhexylester) (z.B. Uvasorb® HEB),

25

Weitere geeignete UV-Filter sind auch Methoxyflavone entsprechend der älteren Deutschen Patentanmeldung DE-A-10232595.

30

Organische UV-Filter werden in der Regel in einer Menge von 0,5 bis 20 Gewichtsprozent, vorzugsweise 1 - 15 %, in kosmetische Formulierungen eingearbeitet.

5 Als anorganische UV-Filter sind solche aus der Gruppe der Titandioxide wie z.B. gecoatetes Titandioxid (z.B. Eusolex® T-2000, Eusolex® T-AQUA, Eusolex® T-AVO), Zinkoxide (z.B. Sachtotec®), Eisenoxide oder auch Cerioxide denkbar. Diese anorganischen UV-Filter werden in der Regel in einer Menge von 0,5 bis 20 Gewichtsprozent, vorzugsweise 2 - 10 %, in kosmetische Zubereitungen eingearbeitet.

10 Bevorzugte Verbindungen mit UV-filternden Eigenschaften sind 3-(4'-Methylbenzyliden)-dl-kampfer, 1-(4-tert-Butylphenyl)-3-(4-methoxy-phenyl)-propan-1,3-dion, 4-Isopropylidibenzoylmethan, 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon, Methoxyzimtsäureoctylester, 3,3,5-Trimethyl-cyclo-hexyl-sali-cylat, 4-(Dimethylamino)benzoesäure-2-ethyl-hexylester, 2-Cyano-3,3-di-phenyl-acrylsäure-2-ethylhexylester, 2-Phenyl-benzimidazol-5-sulfon-säure sowie ihre Kalium-, Natrium- und Triethanol-aminsalze.

15 Durch Kombination von einer oder mehrerer Verbindungen der Formel I bzw. Formel II mit weiteren UV-Filtern kann die Schutzwirkung gegen schädliche Einwirkungen der UV-Strahlung optimiert werden.

20 Optimierte Zusammensetzungen können beispielsweise die Kombination der organischen UV-Filter 4'-Methoxy-6-hydroxyflavon mit 1-(4-tert-Butylphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)propan-1,3-dion und 3-(4'-Methylbenzyliden)-dl-kampfer enthalten. Mit dieser Kombination ergibt sich ein Breitbandschutz, der durch Zusatz von anorganischen UV-Filtern, wie Titandioxid-Mikropartikeln noch ergänzt werden kann.

25 Alle genannten UV-Filter können auch in verkapselter Form eingesetzt werden. Insbesondere ist es von Vorteil organische UV-Filter in verkapselter Form einzusetzen. Im Einzelnen ergeben sich die folgende Vorteile:

30 - Die Hydrophilie der Kapselwand kann unabhängig von der Löslichkeit des UV-Filters eingestellt werden. So können beispielsweise auch

hydrophobe UV-Filter in rein wässrige Zubereitungen eingearbeitet werden. Zudem wird der häufig als unangenehm empfundene ölige Eindruck beim Auftragen der hydrophobe UV-Filter enthaltenden Zubereitung unterbunden.

5 - Bestimmte UV-Filter, insbesondere Dibenzoylmethanderivate, zeigen in kosmetischen Zubereitungen nur eine verminderte Photostabilität. Durch Verkapselung dieser Filter oder von Verbindungen, die die Photostabilität dieser Filter beeinträchtigen, wie beispielsweise Zimtsäurederivate, kann die Photostabilität der gesamten Zubereitung erhöht werden.

10 - In der Literatur wird immer wieder die Hautpenetration durch organische UV-Filter und das damit verbundene Reizpotential beim direkten Auftragen auf die menschliche Haut diskutiert. Durch die hier vorgeschlagene Verkapselung der entsprechenden Substanzen wird dieser Effekt unterbunden.

15 - Allgemein können durch Verkapselung einzelner UV-Filter oder anderer Inhaltstoffe Zubereitungsprobleme, die durch Wechselwirkung einzelner Zubereitungsbestandteile untereinander entstehen, wie Kristallisationsvorgänge, Ausfällungen und Agglomeratbildung vermieden werden, da die Wechselwirkung unterbunden wird.

20 Daher ist es erfindungsgemäß bevorzugt, wenn ein oder mehrere der oben genannten UV-Filter in verkapselter Form vorliegen. Vorteilhaft ist es dabei, wenn die Kapseln so klein sind, dass sie mit dem bloßen Auge nicht beobachtet werden können. Zur Erzielung der o.g. Effekte ist es weiterhin erforderlich, dass die Kapseln hinreichend stabil sind und den verkapselten Wirkstoff (UV-Filter) nicht oder nur in geringem Umfang an die Umgebung abgeben.

25 Geeignete Kapseln können Wände aus anorganischen oder organischen Polymeren aufweisen. Beispielsweise wird in US 6,242,099 B1 die Herstellung geeigneter Kapseln mit Wänden aus Chitin, Chitin-Derivaten oder polyhydroxylierten Polyaminen beschrieben. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt einzusetzende Kapseln weisen Wände auf, die durch  
30 einen SolGel-Prozeß, wie er in den Anmeldungen WO 00/09652, WO 00/72806 und WO 00/71084 beschrieben ist, erhalten werden können. Bevorzugt sind hier wiederum Kapseln, deren Wände aus Kieselgel (Silica;

undefiniertes Silicium-oxid-hydroxid) aufgebaut sind. Die Herstellung entsprechender Kapseln ist dem Fachmann beispielsweise aus den zitierten Patentanmeldungen bekannt, deren Inhalt ausdrücklich auch zum Gegenstand der vorliegenden Anmeldung gehört.

5

Dabei sind die Kapseln in erfindungsgemäßen Zubereitungen vorzugsweise in solchen Mengen enthalten, die gewährleisten, dass die verkapselten UV-Filter in den oben angegebenen Mengen in der Zubereitung vorliegen.

10

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen können darüber hinaus weitere übliche hautschonende oder hautpflegende Wirkstoffe enthalten. Dies können prinzipiell alle den Fachmann bekannten Wirkstoffe sein.

15

Weiter kann es bevorzugt sein, wenn die erfindungsgemäße Zubereitung mindestens ein Repellent enthält, wobei das Repellent vorzugsweise ausgewählt aus N,N-Diethyl-3-methylbenzamid, 3-(Acetyl-butyl-amino)-propionsäure Ethylester, Dimethylphthalat, Butopyronoxyl, 2,3,4,5-bis-(2-Butylen)-tetrahydro-2-furaldehyd, N,N-Caprylsäurediethylamid, N,N-Diethylbenzamid, o-Chlor-N,N-diethylbenzamid, Dimethylcarbat, Di-n-propylisocinchomeronat, 2-Ethylhexan-1,3-diol, N-Octyl-bicycloheptendiecarboximid, Piperonyl-butoxid, 1-(2-Methylpropyloxycarbonyl)-2-(hydroxyethyl)-piperidin oder Mischungen davon, wobei es insbesondere bevorzugt ausgewählt ist aus N,N-Diethyl-3-methylbenzamid, 3-(Acetyl-butyl-amino)-propionsäure-ethylester 1-(2-Methylpropyloxycarbonyl)-2-(hydroxyethyl)-piperidin oder Mischungen davon.

25

30

Bei den erfindungsgemäßen Zubereitungen, die Repellentien enthalten, handelt es sich dabei vorzugsweise um Insektenabwehrmittel. Insektenabwehrmittel werden in Form von Lösungen, Gelen, Stiften, Rollern, Pump-Sprays und Aerosol-Sprays angeboten, wobei Lösungen und Sprays den Hauptteil der im Handel erhältlichen Produkte bilden. Basis für diese beiden Produktformen sind meist alkoholische bzw.



wässrig-alkoholische Lösungen unter Zusatz fettender Substanzen und leichter Parfümierung.

5

Besonders bevorzugte Wirkstoffe sind beispielsweise auch sogenannte kompatible Solute. Es handelt sich dabei um Substanzen, die an der Osmoregulation von Pflanzen oder Mikroorganismen beteiligt sind und aus diesen Organismen isoliert werden können. Unter den Oberbegriff kompatible Solute werden dabei auch die in der Deutschen Patentanmeldung DE-A-10133202 beschriebenen Osmolyte gefasst.

10

Geeignete Osmolyte sind beispielsweise die Polyole, Methyamin-Verbindungen und Aminosäuren sowie jeweils deren Vorstufen. Als Osmolyte werden im Sinne der Deutschen Patentanmeldung DE-A-10133202 insbesondere Substanzen aus der Gruppe der Polyole, wie beispielsweise myo-Inositol, Mannitol oder Sorbitol und/oder einer oder mehrere der nachfolgend genannten osmolytisch wirksamen Stoffe verstanden:

15

Taurin, Cholin, Betain, Phosphorylcholin, Glycerophosphorylcholine, Glutamin, Glycin,  $\alpha$ -Alanin, Glutamat, Aspartat, Prolin, und Taurin. Vorstufen dieser Stoffe sind beispielsweise Glucose, Glucose-Polymere, Phosphatidylcholin, Phosphatidylinositol, anorganische Phosphate, Proteine, Peptide und Polyaminsäuren. Vorstufen sind z. B. Verbindungen, die durch metabolische Schritte in Osmolyte umgewandelt werden.

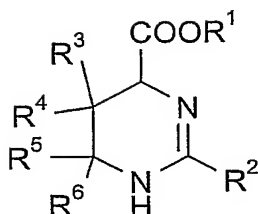
20

25

Vorzugsweise werden erfindungsgemäß als kompatible Solute Substanzen gewählt aus der Gruppe bestehend aus Pyrimidincarbonsäuren (wie Ectoin und Hydroxyectoin), Prolin, Betain, Glutamin, cyclisches Diphosphoglycerat, N.-Acetylmethionin, Trimethylamine-N-oxid Di-myo-inositol-phosphat (DIP), cyclisches 2,3-diphosphoglycerat (cDPG), 1,1-Diglycerin-Phosphat (DGP),  $\beta$ -Mannosylglycerat (Firoin),  $\beta$ -Mannosylglyceramid (Firoin-A) oder/und Di-mannosyl-di-inositolphosphat (DMIP) oder ein optisches Isomer, Derivat, z.B. eine Säure, ein Salz oder Ester dieser Verbindungen oder Kombinationen davon eingesetzt.

30

- 5 Dabei sind unter den Pyrimidincarbonsäuren insbesondere Ectoin ((S)-1,4,5,6-Tetrahydro-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure) und Hydroxyectoin ((S,S)-1,4,5,6-Tetrahydro-5-hydroxy-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure und deren Derivate zu nennen. Diese Verbindungen stabilisieren Enzyme und andere Biomoleküle in wässrigen Lösungen und organischen Lösungsmitteln. Weiter stabilisieren sie insbesondere Enzyme gegen denaturierende Bedingungen, wie Salze, extreme pH-Werte, Tenside, Harnstoff, Guanidiniumchlorid und andere Verbindungen.
- 10 Ectoin und Ectoin-Derivate wie Hydroxyectoin können vorteilhaft in Arzneimitteln verwendet werden. Insbesondere kann Hydroxyectoin zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Hauterkrankungen eingesetzt werden. Andere Einsatzgebiete des Hydroxyectoins und anderer Ectoin-Derivate liegen typischerweise in Gebieten in denen z.B.
- 15 Trehalose als Zusatzstoff verwendet wird. So können Ectoin-Derivate, wie Hydroxyectoin, als Schutzstoff in getrockneten Hefe- und Bakterienzellen Verwendung finden. Auch pharmazeutische Produkte wie nicht glykosylierte, pharmazeutische wirksame Peptide und Proteine z.B. t-PA können mit Ectoin oder seinen Derivaten geschützt werden.
- 20 Unter den kosmetischen Anwendungen ist insbesondere die Verwendung von Ectoin und Ectoin-Derivaten zur Pflege von gealterter, trockener oder gereizter Haut zu nennen. So wird in der europäischen Patentanmeldung EP-A-0 671 161 insbesondere beschrieben, dass Ectoin und Hydroxy-
- 25 ectoin in kosmetischen Zubereitungen wie Pudern, Seifen, tensidhaltigen Reinigungsprodukten, Lippenstiften, Rouge, Make-Ups, Pflegecremes und Sonnenschutzpräparaten eingesetzt werden.
- 30 Dabei wird vorzugsweise eine Pyrimidincarbonsäure gemäß der unten stehenden Formel IV eingesetzt,



IV

5

10

15

20

25

30

worin  $R^1$  ein Rest H oder C1-8-Alkyl,  $R^2$  ein Rest H oder C1-4-Alkyl und  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  sowie  $R^6$  jeweils unabhängig voneinander ein Rest aus der Gruppe H, OH,  $NH_2$  und C1-4-Alkyl sind. Bevorzugt werden Pyrimidincarbonsäuren eingesetzt, bei denen  $R^2$  eine Methyl- oder eine Ethylgruppe ist und  $R^1$  bzw.  $R^5$  und  $R^6$  H sind. Insbesondere bevorzugt werden die Pyrimidincarbonsäuren Ectoin ((S)-1,4,5,6-Tetrahydro-2-methyl-4-pyrimidin-carbonsäure) und Hydroxyectoin ((S, S)-1,4,5,6-Tetrahydro-5-hydroxy-2-methyl-4-pyrimidin-carbonsäure) eingesetzt. Dabei enthalten die erfindungsgemäßen Zubereitungen derartige Pyrimidincarbonsäuren vorzugsweise in Mengen bis zu 15 Gew.-%. Vorzugsweise werden die Pyrimidincarbonsäuren dabei in Verhältnissen von 100:1 bis 1:100 zu den Verbindungen der Formel I eingesetzt, wobei Verhältnisse im Bereich 1:10 bis 10:1 besonders bevorzugt sind.

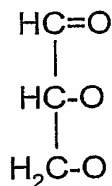
Erfindungsgemäß insbesondere bevorzugt ist es dabei, wenn die kompatiblen Solute ausgewählt sind aus Di-myo-inositol-phosphat (DIP), cyclisches 2,3-diphosphoglycerat (cDPG), 1,1- Diglycerin-Phosphat (DGP),  $\beta$ -Mannosylglycerat (Firoin),  $\beta$ - Mannosylglyceramid (Firoin-A) oder/und Dimannosyl-di-inositolphosphat (DMIP), Ectoin, Hydroxyectoin oder Mischungen davon.

Unter den ebenfalls bevorzugt eingesetzten Aryloximen wird vorzugsweise 2-Hydroxy-5-methylauropfenonoxim, welches auch als HMLO, LPO oder F5 bezeichnet wird, eingesetzt. Seine Eignung zum Einsatz in kosmetischen Mitteln ist beispielsweise aus der Deutschen Offenlegungsschrift DE-A-41 16 123 bekannt. Zubereitungen, die 2-Hydroxy-5-methylauropfenonoxim enthalten, sind demnach zur Behandlung von Hauterkrankungen, die mit Entzündungen einhergehen, geeignet. Es ist bekannt,

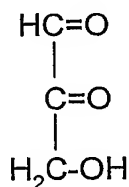
dass derartige Zubereitungen z.B. zur Therapie der Psoriasis, unterschiedlicher Ekzemformen, irritativer und toxischer Dermatitis, UV-Dermatitis sowie weiterer allergischer und/oder entzündlicher Erkrankungen der Haut und der Hautanhangsgebilde verwendet werden können. Erfindungsgemäße Zubereitungen, die neben der Verbindung der Formel I zusätzlich eine Aryloxim, vorzugsweise 2-Hydroxy-5-methylauropenonoxim enthalten, zeigen überraschende anti-inflammatorische Eignung. Dabei enthalten die Zubereitungen vorzugsweise 0,01 bis 10 Gew.-% des Aryloxims, wobei es insbesondere bevorzugt ist, wenn die Zubereitung 0,05 bis 5 Gew.-% Aryloxim enthält.

In einer weiteren ebenfalls bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung enthält die erfindungsgemäße Zubereitung mindestens einen Selbstbräuner.

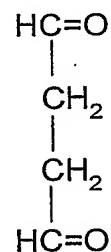
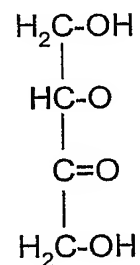
Als vorteilhafte Selbstbräuner können unter anderem eingesetzt werden:



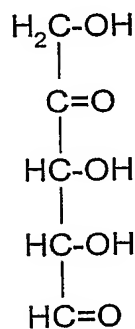
Glycerolaldehyd



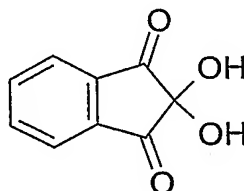
Hydroxymethylglyoxal

 $\gamma$ -Dialdehyd

Erythrulose



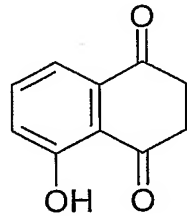
6-Aldo-D-Fructose



Ninhydrin

Ferner ist das 5-Hydroxy-1,4-naphtochinon (Juglon) zu nennen, das aus den Schalen frischer Walnüsse extrahiert wird

5

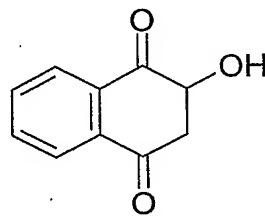


5-Hydroxy-1,4-naphtochinon (Juglon)

10

sowie das in den Henna-Blättern vorkommende 2-Hydroxy-1,4-naphtochinon (Lawson).

15

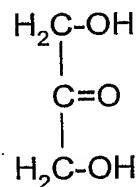


2-Hydroxy-1,4-naphtochinon (Lawson)

20

Ganz besonders bevorzugt ist das 1,3-Dihydroxyacetone (DHA), ein im menschlichen Körper vorkommender dreiwertiger Zucker und dessen Derivate.

25



1,3-Dihydroxyacetone (DHA)

30

Ferner können die erfindungsgemäßen Zubereitungen auch Farbstoffe und Farbpigmente enthalten. Die Farbstoffe und -pigmente können aus der entsprechenden Positivliste der Kosmetikverordnung bzw. der EG-Liste kosmetischer Färbemittel ausgewählt werden. In den meisten Fällen sind sie mit den für Lebensmittel zugelassenen Farbstoffen identisch. Vorteilhaftes Farbpigmente sind beispielsweise Titandioxid, Glimmer,

5 Eisenoxide (z. B.  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ,  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ,  $\text{FeO}(\text{OH})$ ) und/oder Zinnoxid. Vorteilhafte Farbstoffe sind beispielsweise Carmin, Berliner Blau, Chromoxidgrün, Ultramarinblau und/oder Manganviolett. Es ist insbesondere vorteilhaft, die Farbstoffe und/oder Farbpigmente aus der folgenden Liste zu wählen. Die Colour Index Nummern (CIN) sind dem Rowe Colour Index, 3. Auflage, Society of Dyers and Colourists, Bradford, England, 1971 entnommen.

	Chemische oder sonstige Bezeichnung	CIN	Farbe
10	Pigment Green	10006	grün
	Acid Green 1	10020	Grün
	2,4-Dinitrohydroxynaphthalin-7-sulfonsäure	10316	Gelb
	Pigment Yellow 1	11680	Gelb
	Pigment Yellow 3	11710	Gelb
15	Pigment Orange 1	11725	Orange
	2,4-Dihydroxyazobenzol	11920	Orange
	Solvent Red 3	12010	Rot
	1-(2'-Chlor-4'-nitro-1'-phenylazo)-2-hydroxynaphthalin	12085	Rot
	Pigment Red 3	12120	Rot
	Ceresrot; Sudanrot; Fettrot G	12150	Rot
20	Pigment Red 112	12370	Rot
	Pigment Red 7	12420	Rot
	Pigment Brown 1	12480	Braun
	4-(2'-Methoxy-5'sulfonsäurediethylamid-1'-phenylazo)-3-hydroxy-5"-chloro-2",4"-dimethoxy-2-naphthoesäureanilid	12490	Rot
25	Disperse Yellow 16	12700	Gelb
	1-(4-Sulfo-1-phenylazo)-4-amino-benzol-5-sulfosäure	13015	Gelb
	2,4-Dihydroxy-azobenzol-4'-sulfosäure	14270	Orange
	2-(2,4-Dimethylphenylazo-5-sulfosäure)-1-hydroxynaphthalin-4-sulfosäure	14700	Rot
30	2-(4-Sulfo-1-naphthylazo)-1-naphthol-4-sulfosäure	14720	Rot
	2-(6-Sulfo-2,4-xylylazo)-1-naphthol-5-sulfosäure	14815	Rot
	1-(4'-Sulfophenylazo)-2-hydroxynaphthalin	15510	Orange

	Chemische oder sonstige Bezeichnung	CIN	Farbe
5	1-(2-Sulfosäure-4-chlor-5-carbonsäure-1-phenylazo)-2-hydroxynaphthalin	15525	Rot
	1-(3-Methyl-phenylazo-4-sulfosäure)-2-hydroxynaphthalin	15580	Rot
	1-(4',(8')-Sulfosäurenaphthylazo)-2-hydroxynaphthalin	15620	Rot
	2-Hydroxy-1,2'-azonaphthalin-1'-sulfosäure	15630	Rot
	3-Hydroxy-4-phenylazo-2-naphthylcarbonsäure	15800	Rot
10	1-(2-Sulfo-4-methyl-1-phenylazo)-2-naphthylcarbonsäure	15850	rot
	1-(2-Sulfo-4-methyl-5-chlor-1-phenylazo)-2-hydroxynaphthalin-3-carbonsäure	15865	Rot
	1-(2-Sulfo-1-naphthylazo)-2-hydroxynaphthalin-3-carbonsäure	15880	Rot
	1-(3-Sulfo-1-phenylazo)-2-naphthol-6-sulfosäure	15980	Orange
15	1-(4-Sulfo-1-phenylazo)-2-naphthol-6-sulfosäure	15985	Gelb
	Allura Red	16035	Rot
	1-(4-Sulfo-1-naphthylazo)-2-naphthol-3,6-disulfosäure	16185	Rot
	Acid Orange 10	16230	Orange
	1-(4-Sulfo-1-naphthylazo)-2-naphthol-6,8-disulfosäure	16255	Rot
20	1-(4-Sulfo-1-naphthylazo)-2-naphthol-3,6,8-trisulfosäure	16290	Rot
	8-Amino-2-phenylazo-1-naphthol-3,6-disulfosäure	17200	Rot
	Acid Red 1	18050	Rot
	Acid Red 155	18130	Rot
	Acid Yellow 121	18690	Gelb
25	Acid Red 180	18736	Rot
	Acid Yellow 11	18820	Gelb
	Acid Yellow 17	18965	Gelb
	4-(4-Sulfo-1-phenylazo)-1-(4-sulfophenyl)-5-hydroxypyrazolon-3-carbonsäure	19140	Gelb
	Pigment Yellow 16	20040	Gelb
30	2,6-(4'-Sulfo-2'',4''-dimethyl)-bis-phenylazo)1,3-	20170	Orange

5

10

15

20

25

30

Chemische oder sonstige Bezeichnung	CIN	Farbe
dihydroxybenzol		
Acid Black 1	20470	Schwarz
Pigment Yellow 13	21100	Gelb
Pigment Yellow 83	21108	Gelb
Solvent Yellow	21230	Gelb
Acid Red 163	24790	Rot
Acid Red 73	27290	Rot
2-[4'-(4"-Sulfo-1"-phenylazo)-7'-sulfo-1'-naphthylazo]-1-hydroxy-7-aminonaphthalin-3,6-disulfosäure	27755	schwarz
4-[4"-Sulfo-1"-phenylazo)-7'-sulfo-1'-naphthylazo]-1-hydroxy-8-acetyl-aminonaphthalin-3,5-disulfosäure	28440	Schwarz
Direct Orange 34, 39, 44, 46, 60	40215	Orange
Food Yellow	40800	Orange
trans- $\beta$ -Apo-8'-Carotinaldehyd (C <sub>30</sub> )	40820	Orange
trans-Apo-8'-Carotinsäure (C <sub>30</sub> )-ethylester	40850	Orange
Canthaxanthin	40850	Orange
Acid Blue 1	42045	Blau
2,4-Disulfo-5-hydroxy-4'-4"-bis-(diethylamino)triphenylcarbinol	42051	Blau
4-[(4-N-Ethyl-p-sulfobenzylamino)-phenyl-(4-hydroxy-2-sulfophenyl)-(methylen)-1-(N-ethyl-N-p-sulfobenzyl)-2,5-cyclohexadienimin]	42053	Grün
Acid Blue 7	42080	Blau
(N-Ethyl-p-sulfobenzyl-amino)-phenyl-(2-sulfophenyl)-methylen-(N-ethyl-N-p-sulfo-benzyl) $\Delta^{2,5}$ -cyclohexadienimin	42090	Blau
Acid Green 9	42100	Grün
Diethyl-di-sulfobenzyl-di-4-amino-2-chlor-di-2-methyl-fuchsonimmonium	42170	Grün
Basic Violet 14	42510	Violet



5

10

15

20

25

30

Chemische oder sonstige Bezeichnung	CIN	Farbe
Basic Violet 2	42520	Violet
2'-Methyl-4'-(N-ethyl-N-m-sulfobenzyl)-amino-4''-(N-diethyl)-amino-2-methyl-N-ethyl-N-m-sulfobenzyl-fuchsonimmonium	42735	Blau
4'-(N-Dimethyl)-amino-4''-(N-phenyl)-aminonaphtho-N-dimethylfuchsonimmonium	44045	Blau
2-Hydroxy-3,6-disulfo-4,4'-bis-dimethylaminonaphthofuchsonimmonium	44090	Grün
Acid Red 52	45100	Rot
3-(2'-Methylphenylamino)-6-(2'-methyl-4'-sulfophenylamino)-9-(2''-carboxyphenyl)-xantheniumsals	45190	Violet
Acid Red 50	45220	Rot
Phenyl-2-oxyfluoron-2-carbonsäure	45350	gelb
4,5-Dibromfluorescein	45370	Orange
2,4,5,7-Tetrabromfluorescein	45380	Rot
Solvent Dye	45396	Orange
Acid Red 98	45405	Rot
3',4',5',6'-Tetrachlor-2,4,5,7-tetrabromfluorescein	45410	Rot
4,5-Diiodfluorescein	45425	Rot
2,4,5,7-Tetraiodfluorescein	45430	Rot
Chinophthalon	47000	Gelb
Chinophthalon-disulfosäure	47005	Gelb
Acid Violet 50	50325	Violett
Acid Black 2	50420	Schwarz
Pigment Violet 23	51319	Violett
1,2-Dioxyanthrachinon, Calcium-Sluminiumkomplex	58000	Rot
3-Oxypyren-5,8,10-sulfosäure	59040	Grün
1-Hydroxy-4-N-phenyl-aminoanthrachinon	60724	Violett
1-Hydroxy-4-(4'-methylphenylamino)-anthrachinon	60725	Violett

	Chemische oder sonstige Bezeichnung	CIN	Farbe
5	Acid Violet 23	60730	Violett
	1,4-Di(4'-methyl-phenylamino)-anthrachinon	61565	Grün
	1,4-Bis-(o-sulfo-p-toluidino)-anthrachinon	61570	Grün
	Acid Blue 80	61585	Blau
	Acid Blue 62	62045	Blau
10	N,N'-Dihydro-1,2,1',2'-anthrachinonazin	69800	Blau
	Vat Blue 6; Pigment Blue 64	69825	Blau
	Vat Orange 7	71105	orange
	Indigo	73000	Blau
	Indigo-disulfosäure	73015	Blau
15	4,4'-Dimethyl-6,6'-dichlorthioindigo	73360	Rot
	5,5'Dichlor-7,7'-dimethylthioindigo	73385	violett
	Quinacridone Violet 19	73900	violett
	Pigment Red 122	73915	Rot
	Pigment Blue 16	74100	blau
20	Phthalocyanine	74160	blau
	Direct Blue 86	74180	blau
	Chlorierte Phthalocyanine	74260	grün
25	Natural Yellow 6, 19; Natural Red 1	75100	gelb
	Bixin, Nor-Bixin	75120	orange
	Lycopin	75125	gelb
	trans-alpha-, bet- bzw. gamma-Carotin	75130	orange
	Keto- und/oder Hydroxylderivate des Carotins	75135	gelb
30	Guanin oder Perlglanzmittel	75170	weiß
	1,7-Bis-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)1,6-heptadien-3,5-dion	75300	gelb
	Komplexsalz (Na, Al, Ca) der Karminsäure	75470	Rot
	Chlorophyll a und b; Kupferverbindungen der Chlorophylle und Chlorophylline	75810	grün
	Aluminium	77000	weiß

5

10

15

20

25

30

Chemische oder sonstige Bezeichnung	CIN	Farbe
Tonerdehydrat	77002	weiß
Wasserhaltige Aluminiumsilikate	77004	weiß
Ultramarin	77007	blau
Pigment Red 101 und 102	77015	Rot
Bariumsulfat	77120	weiß
Bismutoxychlorid und seine Gemische mit Glimmer	77163	weiß
Calciumcarbonat	77220	weiß
Calciumsulfat	77231	weiß
Kohlenstoff	77266	schwarz
Pigment Black 9	77267	schwarz
Carbo medicinalis vegetabilis	77268	schwarz
	:1	
Chromoxid	77288	grün
Chromoxid, wasserhaltig	77278	grün
Pigment Blue 28, Pigment Green 14	77346	grün
Pigment Metal 2	77400	braun
Gold	77480	braun
Eisenoxide und -hydroxide	77489	orange
Eisenoxid	77491	rot
Eisenoxidhydrat	77492	gelb
Eisenoxid	77499	schwarz
Mischungen aus Eisen(II)- und Eisen(III)-hexacyanoferrat	77510	blau
Pigment White 18	77713	weiß
Mangananioniumdiphosphat	77742	violett
Manganphosphat; $\text{Mn}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$	77745	rot
Silber	77820	weiß
Titandioxid und seine Gemische mit Glimmer	77891	weiß
Zinkoxid	77947	weiß

Chemische oder sonstige Bezeichnung	CIN	Farbe
6,7-Dimethyl-9-(1'-D-ribityl)-isoalloxazin, Lactoflavin		gelb
Zuckerkulör		braun
Capsanthin, Capsorubin		orange
Betanin		rot
Benzopyryliumsalzen, Anthocyane		rot
Aluminium-, Zink-, Magnesium- und Calciumstearat		weiß
Bromthymolblau		blau

10

Es kann ferner günstig sein, als Farbstoff eine oder mehrerer Substanzen aus der folgenden Gruppe zu wählen:

15

2,4-Dihydroxyazobenzol, 1-(2'-Chlor-4'-nitro-1'phenylazo)-2-hydroxynaphthalin, Ceresrot, 2-(4-Sulfo-1-naphthylazo)-1-naphthol-4-sulfosäure, Calciumsalz der 2-Hydroxy-1,2'-azonaphthalin-1'-sulfosäure, Calcium- und Bariumsalze der 1-(2-Sulfo-4-methyl-1-phenylazo)-2-naphthylcarbonsäure, Calciumsalz der 1-(2-Sulfo-1-naphthylazo)-2-hydroxynaphthalin-3-carbonsäure, Aluminiumsalz der 1-(4-Sulfo-1-phenylazo)-2-naphthol-6-sulfosäure, Aluminiumsalz der 1-(4-Sulfo-1-naphthylazo)-2-naphthol-3,6-disulfosäure, 1-(4-Sulfo-1-naphthylazo)-2-naphthol-6,8-disulfosäure, Aluminiumsalz der 4-(4-Sulfo-1-phenylazo)-2-(4-sulfophenyl)-5-hydroxy-pyrazolon-3-carbonsäure, Aluminium- und Zirkoniumsalze von 4,5-Dibromfluorescein, Aluminium- und Zirkoniumsalze von 2,4,5,7-Tetrabromfluorescein, 3',4',5',6'-Tetrachlor-2,4,5,7-tetrabromfluorescein und sein Aluminiumsalz, Aluminiumsalz von 2,4,5,7-Tetraiodfluorescein, Aluminiumsalz der Chinophthalon-disulfosäure, Aluminiumsalz der Indigo-disulfosäure, rotes und schwarzes Eisenoxid (CIN: 77 491 (rot) und 77 499 (schwarz)), Eisenoxidhydrat (CIN: 77492), Manganammoniumdiphosphat und Titandioxid.

25

Ferner vorteilhaft sind öllösliche Naturfarbstoffe, wie z. B. Paprikaextrakt,  $\beta$ -Carotin oder Cochenille.

30

Vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung sind ferner Gelcrèmes mit einem Gehalt an Perlglanzpigmenten. Bevorzugt sind insbesondere die im folgenden aufgelisteten Arten von Perlglanzpigmenten:

1. Natürliche Perlglanzpigmente, wie z. B.
  1. "Fischsilber" (Guanin/Hypoxanthin-Mischkristalle aus Fischechuppen) und
  2. "Perlmutter" (vermahlene Muschelschalen)
2. Monokristalline Perlglanzpigmente wie z. B. Bismutoxychlorid (BiOCl)
3. Schicht-Substrat Pigmente: z. B. Glimmer / Metalloxid

Basis für Perlglanzpigmente sind beispielsweise pulverförmige Pigmente oder Ricinusöldispersionen von Bismutoxychlorid und/oder Titandioxid sowie Bismutoxychlorid und/oder Titandioxid auf Glimmer. Insbesondere vorteilhaft ist z. B. das unter der CIN 77163 aufgelistete Glanzpigment.

Vorteilhaft sind ferner beispielsweise die folgenden Perlglanzpigmentarten auf Basis von Glimmer/Metalloxid:

Gruppe	Belegung/Schichtdicke	Farbe
<b>Silberweiße Perlglanzpigmente</b>	TiO <sub>2</sub> : 40-60 nm	silber
<b>Interferenzpigmente</b>	TiO <sub>2</sub> : 60-80 nm	gelb
	TiO <sub>2</sub> : 80-100 nm	rot
	TiO <sub>2</sub> : 100-140 nm	blau
	TiO <sub>2</sub> : 120-160 nm	grün
<b>Farbglanzpigmente</b>	Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	bronze
	Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	kupfer
	Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	rot
	Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	rotviolett
	Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	rotgrün
	Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	schwarz
<b>Kombinationspigmente</b>	TiO <sub>2</sub> / Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Goldtöne
	TiO <sub>2</sub> / Cr <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	grün
	TiO <sub>2</sub> / Berliner Blau	tiefblau

Besonders bevorzugt sind z. B. die von der Firma Merck unter den Handelsnamen Timiron, Colorona oder Dichrona erhältlichen Perlglanzpigmente.

5

Die Liste der genannten Perlglanzpigmente soll selbstverständlich nicht limitierend sein. Im Sinne der vorliegenden Erfindung vorteilhafte Perlglanzpigmente sind auf zahlreichen, an sich bekannten Wegen erhältlich. Beispielsweise lassen sich auch andere Substrate außer Glimmer mit weiteren Metalloxiden beschichten, wie z. B. Silica und dergleichen mehr. Vorteilhaft sind z. B. mit  $\text{TiO}_2$  und  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  beschichtete  $\text{SiO}_2$ -Partikel ("Ronaspheren"), die von der Firma Merck vertrieben werden und sich besonders für die optische Reduktion feiner Fältchen eignen.

10

Es kann darüber hinaus von Vorteil sein, gänzlich auf ein Substrat wie Glimmer zu verzichten. Besonders bevorzugt sind Perlglanzpigmente, welche unter der Verwendung von  $\text{SiO}_2$  hergestellt werden. Solche Pigmente, die auch zusätzlich gonichromatische Effekte haben können, sind z. B. unter dem Handelsnamen Sicopearl Fantastico bei der Firma BASF erhältlich.

15

20

Weiterhin vorteilhaft können Pigmente der Firma Engelhard / Mearl auf Basis von Calcium Natrium Borosilikat, die mit Titandioxid beschichtet sind, eingesetzt werden. Diese sind unter dem Namen Reflecks erhältlich. Sie weisen durch ihre Partikelgröße von 40-80  $\mu\text{m}$  zusätzlich zu der Farbe einen Glitzereffekt auf.

25

Besonders vorteilhaft sind ferner auch Effektpigmente, welche unter der Handelsbezeichnung Metasomes Standard / Glitter in verschiedenen Farben (yellow, red, green, blue) von der Firma Flora Tech erhältlich sind. Die Glitterpartikel liegen hierbei in Gemischen mit verschiedenen Hilfs- und Farbstoffen (wie beispielsweise den Farbstoffen mit den Colour Index (CI) Nummern 19140, 77007, 77289, 77491) vor.

30

5 Die Farbstoffe und Pigmente können sowohl einzeln als auch im Gemisch vorliegen sowie gegenseitig miteinander beschichtet sein, wobei durch unterschiedliche Beschichtungsdicken im allgemeinen verschiedene Farbeffekte hervorgerufen werden. Die Gesamtmenge der Farbstoffe und fargebenden Pigmente wird vorteilhaft aus dem Bereich von z. B. 0,1 Gew.% bis 30 Gew.%, vorzugsweise von 0,5 bis 15 Gew.%, insbesondere von 1,0 bis 10 Gew.% gewählt, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen.

10 Alle Verbindungen oder Komponenten, die in den Zubereitungen verwendet werden können, sind entweder bekannt und käuflich erwerbbar oder können nach bekannten Verfahren synthetisiert werden.

15 Die eine oder die mehreren Verbindungen der Formel I können in der üblichen Weise in kosmetische oder dermatologische Zubereitungen eingearbeitet werden. Geeignet sind Zubereitungen für eine äußerliche Anwendung, beispielsweise als Creme, Lotion, Gel, oder als Lösung, die auf die Haut aufgesprüht werden kann. Für eine innerliche Anwendung sind Darreichungsformeln wie Kapseln, Dragees, Pulver, Tabletten-Lösungen oder Lösungen geeignet.

20 Als Anwendungsform der erfindungsgemäßen Zubereitungen seien z.B. genannt: Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, PIT-Emulsionen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder, Seifen, tensidhaltige Reinigungspräparate, Öle, Aerosole und Sprays. Weitere Anwendungsformen sind z.B. Sticks, Shampoos und Duschbäder. Der Zubereitung können beliebige übliche Trägerstoffe, Hilfsstoffe und gegebenenfalls weitere  
25 Wirkstoffe zugesetzt werden.

Vorzuziehende Hilfsstoffe stammen aus der Gruppe der Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Stabilisatoren, Lösungsvermittler, Vitamine, Färbemittel, Geruchsverbesserer.

30 Salben, Pasten, Cremes und Gele können die üblichen Trägerstoffe enthalten, z.B. tierische und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine, Stärke,

Traganth, Cellulosederivate, Polyethylenglykole, Silicone, Bentonite, Kieselsäure, Talkum und Zinkoxid oder Gemische dieser Stoffe.

5 Puder und Sprays können die üblichen Trägerstoffe enthalten, z.B. Milchezucker, Talkum, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Calciumsilikat und Polyamid-Pulver oder Gemische dieser Stoffe. Sprays können zusätzlich die üblichen Treibmittel, z.B. Chlorfluorkohlenwasserstoffe, Propan/Butan oder Dimethylether, enthalten.

10 Lösungen und Emulsionen können die üblichen Trägerstoffe wie Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgatoren, z.B. Wasser, Ethanol, Isopropanol, Ethylcarbonat, Ethylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylglykol, Öle, insbesondere Baumwollsaatöl, Erdnussöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Rizinusöl und Sesamöl, Glycerinfettsäureester, Polyethylenglykole und Fettsäureester des Sorbitans oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

15 Suspensionen können die üblichen Trägerstoffe wie flüssige Verdünnungsmittel, z.B. Wasser, Ethanol oder Propylenglykol, Suspendiermittel, z.B. ethoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyethylensorbitester und Polyoxyethylensorbitanester, mikrokristalline Cellulose, Aluminiummetahydroxid, Bentonit, Agar-Agar und Traganth oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

20 Seifen können die üblichen Trägerstoffe wie Alkalisalze von Fettsäuren, Salze von Fettsäurehalbestern, Fettsäureeiweißhydrolysaten, Isothionate, Lanolin, Fettalkohol, Pflanzenöle, Pflanzenextrakte, Glycerin, Zucker oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

25 Tensidhaltige Reinigungsprodukte können die üblichen Trägerstoffe wie Salze von Fettalkoholsulfaten, Fettalkoholethersulfaten, Sulfobernsteinsäurehalbestern, Fettsäureeiweißhydrolysaten, Isothionate, Imidazoliniumderivate, Methyltaurate, Sarkosinate, Fettsäureamidethersulfate, Alkylamidobetaine, Fettalkohole, Fettsäureglyceride, Fettsäurediethanolamide, pflanzliche und synthetische Öle, Lanolinderivate, ethoxylierte Glycerinfettsäureester oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

30



5 Gesichts- und Körperöle können die üblichen Trägerstoffe wie synthetische Öle wie Fettsäureester, Fettalkohole, Silikonöle, natürliche Öle wie Pflanzenöle und ölige Pflanzenauszüge, Paraffinöle, Lanolinöle oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

10 Weitere typische kosmetische Anwendungsformen sind auch Lippenstifte, Lippenpflegestifte, Mascara, Eyeliner, Lidschatten, Rouge, Puder-, Emulsions- und Wachs-Make up sowie Sonnenschutz-, Prä-Sun- und After-Sun-Präparate.

15 Zu den bevorzugten erfindungsgemäßen Zubereitungsformen gehören insbesondere Emulsionen.

20 Erfindungsgemäße Emulsionen sind vorteilhaft und enthalten z. B. die genannten Fette, Öle, Wachse und anderen Fettkörper, sowie Wasser und einen Emulgator, wie er üblicherweise für einen solchen Typ der Zubereitung verwendet wird.

25 Die Lipidphase kann vorteilhaft gewählt werden aus folgender Substanzgruppe:

- Mineralöle, Mineralwachse
- Öle, wie Triglyceride der Caprin- oder der Caprylsäure, ferner natürliche Öle wie z. B. Rizinusöl;
- 25 - Fette, Wachse und andere natürliche und synthetische Fettkörper, vorzugsweise Ester von Fettsäuren mit Alkoholen niedriger C-Zahl, z.B. mit Isopropanol, Propylenglykol oder Glycerin, oder Ester von Fettalkoholen mit Alkansäuren niedriger C-Zahl oder mit Fettsäuren;
- Silikonöle wie Dimethylpolysiloxane, Diethylpolysiloxane,
- 30 Diphenylpolysiloxane sowie Mischformen daraus.

Die Ölphase der Emulsionen, Oleogele bzw. Hydrodispersionen oder Lipodispersionen im Sinne der vorliegenden Erfindung wird vorteilhaft gewählt aus der Gruppe der Ester aus gesättigtem und/oder ungesättigten, verzweigten und/oder unverzweigten Alkancarbonsäuren einer Kettenlänge von 3 bis 30 C-Atomen und gesättigten und/oder ungesättigten, verzweigten und/oder unverzweigten Alkoholen einer Kettenlänge von 3 bis 30 C-Atomen, aus der Gruppe der Ester aus aromatischen Carbonsäure und gesättigten und/oder ungesättigten, verzweigten und/oder unverzweigten Alkoholen einer Kettenlänge von 3 bis 30 C-Atomen. Solche Esteröle können dann vorteilhaft gewählt werden aus der Gruppe Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Isopropylstearat, Isopropyloleat, n-Butylstearat, n-Hexyllaurat, n-Decyloleat, Isooctylstearat, Isononylstearat, Isononylisononanoat, 2-Ethylhexylpalmitat, 2-Ethylhexyllaurat, 2-Hexaldecylstearat, 2-Octyldodecylpalmitat, Oleyloleat, Oleylerucat, Erucyloleat, Erucylerucat sowie synthetische, halbsynthetische und natürliche Gemische solcher Ester, z. B. Jojobaöl.

Ferner kann die Ölphase vorteilhaft gewählt werden aus der Gruppe der verzweigten und unverzweigten Kohlenwasserstoffe und -wachse, der Silikonöle, der Dialkylether, der Gruppe der gesättigten oder ungesättigten, verzweigten oder unverzweigten Alkohole, sowie der Fettsäuretriglyceride, namentlich der Triglycerinester gesättigter und/oder ungesättigter, verzweigter und/oder unverzweigter Alkancarbonsäuren einer Kettenlänge von 8 bis 24, insbesondere 12-18 C-Atomen. Die Fettsäuretriglyceride können beispielsweise vorteilhaft gewählt werden aus der Gruppe der synthetischen, halbsynthetischen und natürlichen Öle, z. B. Olivenöl, Sonnenblumenöl, Sojaöl, Erdnussöl, Rapsöl, Mandelöl, Palmöl, Kokosöl, Palmkernöl und dergleichen mehr.

Auch beliebige Abmischungen solcher Öl- und Wachskomponenten sind vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung einzusetzen. Es kann auch gegebenenfalls vorteilhaft sein, Wachse, beispielsweise Cetylpalmitat, als alleinige Lipidkomponente der Ölphase einzusetzen.

Vorteilhaft wird die Ölphase gewählt aus der Gruppe 2-Ethylhexylisostearat, Octyldodecanol, Isotridecylisononanoat, Isoeicosan, 2-Ethylhexylcocoat, C<sub>12-15</sub>-Alkylbenzoat, Capryl-Caprinsäure-triglycerid, Dicaprylether.

5

Besonders vorteilhaft sind Mischungen aus C<sub>12-15</sub>-Alkylbenzoat und 2-Ethylhexylisostearat, Mischungen aus C<sub>12-15</sub>-Alkylbenzoat und Isotridecylisononanoat sowie Mischungen aus C<sub>12-15</sub>-Alkylbenzoat, 2-Ethylhexylisostearat und Isotridecylisononanoat.

10

Von den Kohlenwasserstoffen sind Paraffinöl, Squalan und Squalen vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung zu verwenden.

15

Vorteilhaft kann auch die Ölphase ferner einen Gehalt an cyclischen oder linearen Silikonölen aufweisen oder vollständig aus solchen Ölen bestehen, wobei allerdings bevorzugt wird, außer dem Silikonöl oder den Silikonölen einen zusätzlichen Gehalt an anderen Ölphasenkomponenten zu verwenden.

20

Vorteilhaft wird Cyclomethicon (Octamethylcyclotetrasiloxan) als erfindungsgemäß zu verwendendes Silikonöl eingesetzt. Aber auch andere Silikonöle sind vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung zu verwenden, beispielsweise Hexamethylcyclotrisiloxan, Polydimethylsiloxan, Poly(methylphenylsiloxan).

25

Besonders vorteilhaft sind ferner Mischungen aus Cyclomethicon und Isotridecylisononanoat, aus Cyclomethicon und 2-Ethylhexylisostearat.

30

Die wässrige Phase der erfindungsgemäßen Zubereitungen enthält gegebenenfalls vorteilhaft Alkohole, Diole oder Polyole niedriger C-Zahl, sowie deren Ether, vorzugsweise Ethanol, Isopropanol, Propylenglykol, Glycerin, Ethylenglykol, Ethylenglykolmonoethyl- oder -monobutylether,

5 Propylenglykolmonomethyl-, -monoethyl- oder -monobutylether, Diethylen-  
glykolmonomethyl- oder -monoethylether und analoge Produkte, ferner  
Alkohole niedriger C-Zahl, z. B. Ethanol, Isopropanol, 1,2-Propandiol,  
Glycerin sowie insbesondere ein oder mehrere Verdickungsmittel, welches  
oder welche vorteilhaft gewählt werden können aus der Gruppe  
10 Siliciumdioxid, Aluminiumsilikate, Polysaccharide bzw. deren Derivate, z.B.  
Hyaluronsäure, Xanthangummi, Hydroxypropylmethylcellulose, besonders  
vorteilhaft aus der Gruppe der Polyacrylate, bevorzugt ein Polyacrylat aus  
der Gruppe der sogenannten Carbopole, beispielsweise Carbopole der  
Typen 980, 981, 1382, 2984, 5984, jeweils einzeln oder in Kombination.

10

Insbesondere werden Gemisch der vorstehend genannten Lösemittel  
verwendet. Bei alkoholischen Lösemitteln kann Wasser ein weiterer  
Bestandteil sein.

15

Erfindungsgemäße Emulsionen sind vorteilhaft und enthalten z. B. die  
genannten Fette, Öle, Wachse und anderen Fettkörper, sowie Wasser und  
einen Emulgator, wie er üblicherweise für einen solchen Typ der Formu-  
lierung verwendet wird.

20

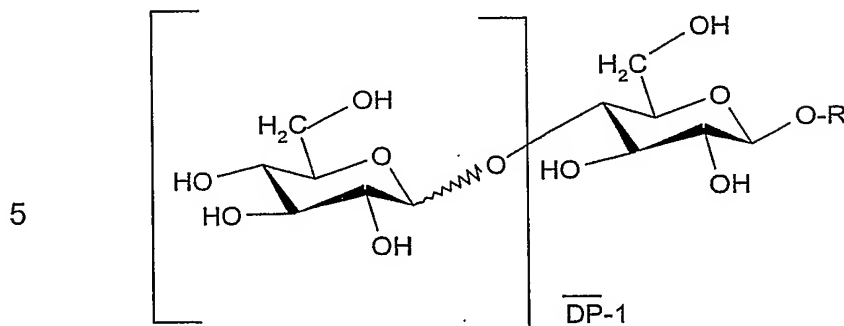
In einer bevorzugten Ausführungsform enthalten die erfindungsgemäßen  
Zubereitungen hydrophile Tenside.

25

Die hydrophilen Tenside werden bevorzugt gewählt aus der Gruppe der  
Alkylglucoside, der Acyllactylate, der Betaine sowie der Cocoampho-  
acetate.

30

Die Alkylglucoside werden ihrerseits vorteilhaft gewählt aus der Gruppe  
der Alkylglucoside, welche sich durch die Strukturformel



10

auszeichnen, wobei R einen verzweigten oder unverzweigten Alkylrest mit 4 bis 24 Kohlenstoffatomen darstellt und wobei  $\overline{DP}$  einen mittleren Glucosylierungsgrad von bis zu 2 bedeutet.

15

Der Wert  $\overline{DP}$  repräsentiert den Glucosidierungsgrad der erfindungsgemäß verwendeten Alkylglucoside und ist definiert als

$$\overline{DP} = \frac{p_1}{100} \cdot 1 + \frac{p_2}{100 \overline{DP}} \cdot 2 + \frac{p_3}{100} \cdot 3 + \dots = \sum \frac{p_i}{100} \cdot i$$

20

Dabei stellen  $p_1, p_2, p_3 \dots$  bzw.  $p_i$  den Anteil der einfach, zweifach dreifach ... i-fach glucosylierten Produkte in Gewichtsprozenten dar. Erfindungsgemäß vorteilhaft werden Produkte mit Glucosylierungsgraden von 1-2, insbesondere vorteilhaft von 1, 1 bis 1,5, ganz besonders vorteilhaft von 1,2-1,4, insbesondere von 1,3 gewählt.

25

Der Wert DP trägt den Umstände Rechnung, dass Alkylglucoside herstellungsbedingt in der Regel Gemische aus Mono- und Oligoglucosiden darstellen. Erfindungsgemäß vorteilhaft ist ein relativ hoher Gehalt an Monoglucosiden, typischerweise in der Größenordnung von 40-70 Gew.-%.

30

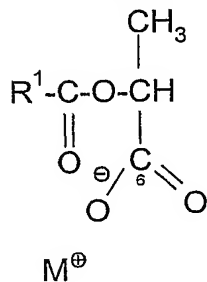
Erfindungsgemäß besonders vorteilhaft verwendete Alkylglycoside werden gewählt aus der Gruppe Octylglucopyranosid, Nonylglucopyranosid, Decylglucopyranosid, Undecylglucopyranosid, Dodecylglucopyranosid, Tetradecylglucopyranosid und Hexadecylglucopyranosid.

5

Es ist ebenfalls von Vorteil, natürliche oder synthetische Roh- und Hilfsstoffe bzw. Gemische einzusetzen, welche sich durch einen wirksamen Gehalt an den erfindungsgemäß verwendeten Wirkstoffen auszeichnen, beispielsweise Plantaren® 1200 (Henkel KGaA), Oramix® NS 10 (Seppic).

10

Die Acyllactylate werden ihrerseits vorteilhaft gewählt aus der Gruppe der Substanzen, welche sich durch die Strukturformel



20

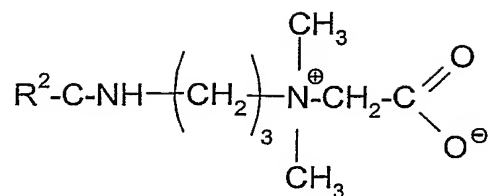
auszeichnen, wobei R<sup>1</sup> einen verzweigten oder unverzweigten Alkylrest mit 1 bis 30 Kohlenstoffatomen bedeutet und M<sup>+</sup> aus der Gruppe der Alkali-  
ionen sowie der Gruppe der mit einer oder mehreren Alkyl- und/oder mit  
einer oder mehreren Hydroxyalkylresten substituierten Ammoniumionen  
gewählt wird bzw. dem halben Äquivalent eines Erdalkalions entspricht.

25

Vorteilhaft ist beispielsweise Natriumisostearylactylat, beispielsweise das Produkt Pathionic® ISL von der Gesellschaft American Ingredients Company.

30

Die Betaine werden vorteilhaft gewählt aus der Gruppe der Substanzen, welche sich durch die Strukturformel



5

auszeichnen, wobei  $\text{R}^2$  einen verzweigten oder unverzweigten Alkylrest mit 1 bis 30 Kohlenstoffatomen bedeutet.

10

Insbesondere vorteilhaft bedeutet  $\text{R}^2$  einen verzweigten oder unverzweigten Alkylrest mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen.

Vorteilhaft ist beispielsweise Capramidopropylbetain, beispielsweise das Produkt Tego<sup>®</sup> Betain 810 von der Gesellschaft Th. Goldschmidt AG.

15

Als erfindungsgemäß vorteilhaftes Cocoamphoacetat wird beispielsweise Natriumcocoamphoacetat gewählt, wie es unter der Bezeichnung Miranol<sup>®</sup> Ultra C32 von der Gesellschaft Miranol Chemical Corp. erhältlich ist.

20

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen sind vorteilhaft dadurch gekennzeichnet, dass das oder die hydrophilen Tenside in Konzentrationen von 0,01-20 Gew.-% bevorzugt 0,05-10 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,1-5 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorliegt oder vorliegen.

25

Zu Anwendung werden die erfindungsgemäßen kosmetischen und dermatologischen Zubereitungen in der für Kosmetika üblichen Weise auf die Haut und/oder die Haare in ausreichender Menge aufgebracht.

30

Erfindungsgemäße kosmetische und dermatologische Zubereitungen können in verschiedenen Formen vorliegen. So können sie z. B. eine Lösung, eine wasserfreie Zubereitung, eine Emulsion oder Mikroemulsion

5 vom Typ Wasser-in-Öl (W/O) oder vom Typ Öl-in-Wasser (O/W), eine multiple Emulsion, beispielsweise vom Typ Wasser-in-Öl-in-Wasser (W/O/W), ein Gel, einen festen Stift, eine Salbe oder auch ein Aerosol darstellen. Es ist auch vorteilhaft, Ectoine in verkapselter Form darzureichen, z. B. in Kollagenmatrices und anderen üblichen Verkapselungsmaterialien, z. B. als Celluloseverkapselungen, in Gelatine, Wachsmatrices oder liposomal verkapselt. Insbesondere Wachsmatrices wie sie in der DE-OS 43 08 282 beschrieben werden, haben sich als günstig herausgestellt. Bevorzugt werden Emulsionen. O/W-Emulsionen werden besonders bevorzugt. Emulsionen, W/O-Emulsionen und O/W-Emulsionen sind in üblicher Weise erhältlich.

10 Als Emulgatoren können beispielsweise die bekannten W/O- und O/W-Emulgatoren verwendet werden. Es ist vorteilhaft, weitere übliche Co-emulgatoren in den erfindungsgemäßen bevorzugten O/W-Emulsionen zu verwenden.

20 Erfindungsgemäß vorteilhaft werden als Co-Emulgatoren beispielsweise O/W-Emulgatoren gewählt, vornehmlich aus der Gruppe der Substanzen mit HLB-Werten von 11-16, ganz besonders vorteilhaft mit HLB-Werten von 14,5-15,5, sofern die O/W-Emulgatoren gesättigte Reste R und R' aufweisen. Weisen die O/W-Emulgatoren ungesättigte Reste R und/oder R' auf, oder liegen Isoalkylderivate vor, so kann der bevorzugte HLB-Wert solcher Emulgatoren auch niedriger oder darüber liegen.

25 Es ist von Vorteil, die Fettalkoholethoxylate aus der Gruppe der ethoxylierten Stearylalkohole, Cetylalkohole, Cetylstearylalkohole (Cetearylalkohole) zu wählen. Insbesondere bevorzugt sind: Polyethylenglycol(13)stearylether (Steareth-13), Polyethylenglycol(14)stearylether (Steareth-14), Polyethylenglycol(15)stearylether (Steareth-15), Polyethylenglycol(16)stearylether (Steareth-16), Polyethylenglycol(17)stearylether (Steareth-17), Polyethylenglycol(18)stearylether (Steareth-18), Polyethylenglycol(19)stearylether (Steareth-19), Polyethylenglycol(20)stearylether (Steareth-20), Polyethylenglycol(12)isostearylether

30



(Isosteareth-12), Polyethylenglycol(13)isostearylether (Isosteareth-13),  
 Polyethylenglycol(14)isostearylether (Isosteareth-14), Polyethylen-  
 glycol(15)isostearylether (Isosteareth-15), Polyethylenglycol(16)-  
 isostearylether (Isosteareth-16), Polyethylenglycol(17)isostearylether  
 5 (Isosteareth-17), Polyethylenglycol(18)isostearylether (Isosteareth-18),  
 Polyethylenglycol(19)isostearylether (Isosteareth-19), Polyethylen-  
 glycol(20)isostearylether (Isosteareth-20), Polyethylenglycol(13)cetylether  
 (Ceteth-13), Polyethylenglycol(14)cetylether (Ceteth-14), Polyethylen-  
 glycol(15)cetylether (Ceteth-15), Polyethylenglycol(16)cetylether (Ceteth-  
 16), Polyethylenglycol(17)cetylether (Ceteth-17), Polyethylenglycol(18)-  
 cetylether (Ceteth-18), Polyethylenglycol(19)cetylether (Ceteth-19),  
 Polyethylen-glycol(20)cetylether (Ceteth-20), Polyethylen-  
 glycol(13)isocetylether (Isoceteth-13), Polyethylenglycol(14)isocetylether  
 (Isoceteth-14), Polyethylenglycol(15)isocetylether (Isoceteth-15),  
 Polyethylenglycol(16)isocetylether (Isoceteth-16), Polyethylenglycol(17)-  
 isocetylether (Isoceteth-17), Polyethylenglycol(18)isocetylether (Isoceteth-  
 15 18), Polyethylenglycol(19)isocetylether (Isoceteth-19), Polyethylen-  
 glycol(20)isocetylether (Isoceteth-20), Polyethylenglycol(12)oleylether  
 (Oleth-12), Polyethylenglycol(13)oleylether (Oleth-13), Polyethylen-  
 glycol(14)oleylether (Oleth-14), Polyethylenglycol(15)oleylether (Oleth-15),  
 Polyethylenglycol(12)laurylether (Laureth-12), Polyethylenglycol(12)-  
 isolaurylether (Isolaureth-12), Polyethylenglycol(13)cetylstearylether  
 20 (Ceteareth-13), Polyethylenglycol(14)cetylstearylether (Ceteareth-14),  
 Polyethylenglycol(15)cetylstearylether (Ceteareth-15), Polyethylen-  
 glycol(16)cetylstearylether (Ceteareth-16), Polyethylenglycol(17)-  
 cetylstearylether (Ceteareth-17), Polyethylenglycol(18)cetylstearylether  
 (Ceteareth-18), Polyethylenglycol(19)cetylstearylether (Ceteareth-19),  
 25 Polyethylenglycol(20)cetylstearylether (Ceteareth-20).

Es ist ferner von Vorteil, die Fettsäureethoxylate ausfolgender Gruppe zu wählen:

30 Polyethylenglycol(20)stearat, Polyethylenglycol(21)stearat,  
 Polyethylenglycol(22)stearat, Polyethylenglycol(23)stearat,

Polyethylenglycol(24)stearat, Polyethylenglycol(25)stearat,  
 Polyethylenglycol(12)isostearat, Polyethylenglycol(13)isostearat,  
 Polyethylenglycol(14)isostearat, Polyethylenglycol(15)isostearat,  
 5 Polyethylenglycol(16)isostearat, Polyethylenglycol(17)isostearat,  
 Polyethylenglycol(18)isostearat, Polyethylenglycol(19)isostearat,  
 Polyethylenglycol(20)isostearat, Polyethylenglycol(21)isostearat,  
 Polyethylenglycol(22)isostearat, Polyethylenglycol(23)isostearat,  
 10 Polyethylenglycol(24)isostearat, Polyethylenglycol(25)isostearat,  
 Polyethylenglycol(12)oleat, Polyethylenglycol(13)oleat,  
 Polyethylenglycol(14)oleat, Polyethylenglycol(15)oleat,  
 Polyethylenglycol(16)oleat, Polyethylenglycol(17)oleat,  
 Polyethylenglycol(18)oleat, Polyethylenglycol(19)oleat,  
 15 Polyethylenglycol(20)oleat,

Als ethoxylierte Alkylethercarbonsäure bzw. deren Salz kann vorteilhaft  
 das Natriumlaureth-11-carboxylat verwendet werden. Als Alkylethersulfat  
 kann Natrium Laureth1-4sulfat vorteilhaft verwendet werden. Als ethoxyl-  
 20 iertes Cholesterinderivat kann vorteilhaft Polyethylenglycol(30)Chole-  
 sterylether verwendet werden. Auch Polyethylenglycol(25)Sojasterol hat  
 sich bewährt. Als ethoxylierte Triglyceride können vorteilhaft die Poly-  
 ethylenglycol(60) Evening Primrose Glycerides verwendet werden  
 (Evening Primrose = Nachtkerze).

25 Weiterhin ist von Vorteil, die Polyethylenglycolglycerinfettsäureester aus  
 der Gruppe Polyethylenglycol(20)glyceryllaurat, Polyethylenglycol(21)gly-  
 ceryllaurat, Polyethylenglycol(22)glyceryllaurat, Polyethylenglycol(23)gly-  
 ceryllaurat, Polyethylenglycol(6)glycerylcaprat/cprinat, Polyethylenglycol-  
 (20)glyceryloleat, Polyethylenglycol(20)glycerylisostearat, Polyethylengly-  
 30 col(18)glyceryloleat(cocoat zu wählen).

Es ist ebenfalls günstig, die Sorbitanester aus der Gruppe Polyethylenglycol(20)sorbitanmonolaurat, Polyethylenglycol(20)sorbitanmonostearat, Polyethylenglycol(20)sorbitanmonoisostearat, Polyethylenglycol(20)sorbitanmonopalmitat, Polyethylenglycol(20)sorbitanmonooleat zu wählen.

5

Als fakultative, dennoch erfindungsgemäß gegebenenfalls vorteilhafte W/O-Emulgatoren können eingesetzt werden:

10

Fettalkohole mit 8 bis 30 Kohlenstoffatomen, Monoglycerinester gesättigter und/oder ungesättigter, verzweigter und/oder unverzweigter Alkancarbonsäuren einer Kettenlänge von 8 bis 24, insbesondere 12-18 C-Atome, Diglycerinester gesättigter und/oder ungesättigter, verzweigter und/oder unverzweigter Alkancarbonsäuren einer Kettenlänge von 8 bis 24, insbesondere 12-18 C-Atomen, Monoglycerinether gesättigter und/oder ungesättigter, verzweigter und/oder unverzweigter Alkohole einer Kettenlänge von 8 bis 24, insbesondere 12-18 C-Atomen, Diglycerinether gesättigter und/oder ungesättigter, verzweigter und/oder unverzweigter Alkohole einer Kettenlänge von 8 bis 24, insbesondere 12-18 C-Atomen, Propylenglycolester gesättigter und/oder ungesättigter, verzweigter und/oder unverzweigter Alkancarbonsäuren einer Kettenlänge von 8 bis 24, insbesondere 12-18 C-Atomen sowie Sorbitanester gesättigter und/oder ungesättigter, verzweigter und/oder unverzweigter Alkancarbonsäuren einer Kettenlänge von 8 bis 24, insbesondere 12-18 C-Atomen.

20

25

30

Insbesondere vorteilhafte W/O-Emulgatoren sind Glycerylmonostearat, Glycerylmonoisostearat, Glycerylmonomyristat, Glycerylmonooleat, Diglycerylmonostearat, Diglycerylmonoisostearat, Propylenglycolmonostearat, Propylenglycolmonoisostearat, Propylenglycolmonocaprylat, Propylenglycolmonolaurat, Sorbitanmonoisostearat, Sorbitanmonolaurat, Sorbitanmonocaprylat, Sorbitanmonoisooleat, Saccharosedistearat, Cetylalkohol, Stearylalkohol, Arachidylalkohol, Behenylalkohol, Isobehenylalkohol, Selachylalkohol, Chimylalkohol, Polyethylenglycol(2)stearylether (Steareth-2), Glycerylmonolaurat, Glycerylmonocaprinat, Glycerylmonocaprylat.

5 Erfindungsgemäß bevorzugte Zubereitungen eignen sich besonders zum Schutz menschlicher Haut gegen Alterungsprozesse sowie vor oxidativem Stress, d.h. gegen Schädigungen durch Radikale, wie sie z.B. durch Sonneneinstrahlung, Wärme oder andere Einflüsse erzeugt werden. Dabei liegt sie in verschiedenen, für diese Anwendung üblicherweise verwendeten Darreichungsformen vor. So kann sie insbesondere als Lotion oder Emulsion, wie als Creme oder Milch (O/W, W/O, O/W/O, W/O/W), in Form ölig-alkoholischer, ölig-wässriger oder wässrig-alkoholischer Gele bzw. Lösungen, als feste Stifte vorliegen oder als Aerosol konfektioniert sein.

10 Die Zubereitung kann kosmetische Adjuvantien enthalten, welche in dieser Art von Zubereitungen üblicherweise verwendet werden, wie z.B. Verdickungsmittel, weichmachende Mittel, Befeuchtungsmittel, grenzflächenaktive Mittel, Emulgatoren, Konservierungsmittel, Mittel gegen Schaumbildung, Parfums, Wachse, Lanolin, Treibmittel, Farbstoffe und/oder Pigmente, welche das Mittel selbst oder die Haut färben, und andere in der Kosmetik gewöhnlich verwendete Ingredienzien.

20 Man kann als Dispersions- bzw. Solubilisierungsmittel ein Öl, Wachs oder sonstigen Fettkörper, einen niedrigen Monoalkohol oder ein niedriges Polyol oder Mischungen davon verwenden. Zu den besonders bevorzugten Monoalkoholen oder Polyolen zählen Ethanol, i-Propanol, Propylenglykol, Glycerin und Sorbit.

25 Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung ist eine Emulsion, welche als Schutzcreme oder -Milch vorliegt und außer der oder den Verbindungen der Formel I bzw. Formel II beispielsweise Fettalkohole, Fettsäuren, Fettsäureester, insbesondere Triglyceride von Fettsäuren, Lanolin, natürliche und synthetische Öle oder Wachse und Emulgatoren in Anwesenheit von Wasser enthält.

30 Weitere bevorzugte Ausführungsformen stellen ölige Lotionen auf Basis von natürlichen oder synthetischen Ölen und Wachsen, Lanolin, Fettsäureestern, insbesondere Triglyceriden von Fettsäuren, oder ölig-

alkoholische Lotionen auf Basis eines Niedrigalkohols, wie Ethanol, oder eines Glycerols, wie Propylenglykol, und/oder eines Polyols, wie Glycerin, und Ölen, Wachsen und Fettsäureestern, wie Triglyceriden von Fettsäuren, dar.

5

Die erfindungsgemäße Zubereitung kann auch als alkoholisches Gel vorliegen, welches einen oder mehrere Niedrigalkohole oder -polyole, wie Ethanol, Propylenglykol oder Glycerin, und ein Verdickungsmittel, wie Kieselerde umfaßt. Die ölig-alkoholischen Gele enthalten außerdem natürliches oder synthetisches Öl oder Wachs.

10

Die festen Stifte bestehen aus natürlichen oder synthetischen Wachsen und Ölen, Fettalkoholen, Fettsäuren, Fettsäureestern, Lanolin und anderen Fettkörpern.

15

Ist eine Zubereitung als Aerosol konfektioniert, verwendet man in der Regel die üblichen Treibmittel, wie Alkane, Fluoralkane und Chlorfluoralkane.

20

Die kosmetische Zubereitung kann auch zum Schutz der Haare gegen fotochemische Schäden verwendet werden, um Veränderungen von Farbnuancen, ein Entfärben oder Schäden mechanischer Art zu verhindern. In diesem Fall erfolgt geeignet eine Konfektionierung als Shampoo, Lotion, Gel oder Emulsion zum Ausspülen, wobei die jeweilige Zubereitung vor oder nach dem Shamponieren, vor oder nach dem Färben oder Entfärben bzw. vor oder nach der Dauerwelle aufgetragen wird. Es kann auch eine Zubereitung als Lotion oder Gel zum Frisieren und Behandeln, als Lotion oder Gel zum Bürsten oder Legen einer Wasserwelle, als Haarlack, Dauerwellenmittel, Färbe- oder Entfärbemittel der Haare gewählt werden. Die Zubereitung mit Lichtschutzeigenschaften kann außer der oder den Verbindungen der Formel I bzw. Formel II verschiedene, in diesem Mitteltyp verwendete Adjuvantien enthalten, wie Grenzflächen aktive Mittel, Verdickungsmittel, Polymere, weichmachende Mittel, Konservierungsmittel, Schaumstabilisatoren, Elektrolyte, organische Lösungsmittel, Silikonderivate, Öle, Wachse, Antifettmittel, Farbstoffe

30

und/oder Pigmente, die das Mittel selbst oder die Haare färben oder andere für die Haarpflege üblicherweise verwendete Ingredienzien.

5

Weitere Gegenstände der vorliegenden Erfindung sind ein Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass mindestens eine Verbindung der Formel I bzw. Formel II mit Resten wie oben beschrieben mit einem kosmetisch oder dermatologisch oder für Nahrungsmittel geeigneten Träger vermischt wird, und die Verwendung einer Verbindung der Formel I bzw. Formel II zur Herstellung einer Zubereitung.

10

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen können dabei mit Hilfe von Techniken hergestellt werden, die dem Fachmann wohl bekannt sind.

15

Das Vermischen kann ein Lösen, Emulgieren oder Dispergieren der Verbindung gemäß Formel I bzw. Formel II in dem Träger zur Folge haben.

20

Es wurde auch festgestellt, dass Verbindungen der Formel I bzw. Formel II stabilisierend auf die Zubereitung wirken können. Bei der Verwendung in entsprechenden Produkten bleiben diese daher auch länger stabil und verändern ihr Aussehen nicht. Insbesondere bleibt auch bei längendauernder Anwendung bzw. längerer Lagerung die Wirksamkeit der Inhaltsstoffe, z.B. Vitamine, erhalten. Dies ist unter anderem besonders vorteilhaft bei Zusammensetzungen zum Schutz der Haut gegen die Einwirkung von UV-Strahlen, da diese Kosmetika besonders hohen Belastungen durch die UV-Strahlung ausgesetzt sind.

25

Die positiven Wirkungen von Verbindungen der Formel I bzw. Formel II ergeben deren besondere Eignung zur Verwendung in kosmetischen oder pharmazeutischen Zubereitungen.

30

Ebenso positiv sind die Eigenschaften von Verbindungen mit der Formel I bzw. Formel II zu werten für eine Verwendung in Nahrungsmitteln oder als Nahrungsergänzungsmittel oder als „functional food“. Die weiteren zu

Nahrungsmitteln ausgeführten Erläuterungen gelten sinngemäß auch für Nahrungsergänzungsmittel und für „functional food“.

- 5 Die Nahrungsmittel, die nach der vorliegenden Erfindung mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel I bzw. Formel II angereichert werden können, umfassen alle Materialien, die für den Verzehr durch Tiere oder für den Verzehr durch Menschen geeignet sind, beispielsweise Vitamine und Provitamine davon, Fette, Mineralien oder Aminosäuren “. (Die Nahrungsmittel können fest sein aber auch flüssig, also als Getränk vorliegen).
- 10 Weitere Gegenstände der vorliegenden Erfindung sind dementsprechend die Verwendung einer Verbindung nach Formel I bzw. Formel II als Nahrungsmittelzusatz für die human- oder Tierernährung sowie Zubereitungen, die Nahrungsmittel oder Nahrungsergänzungsmittel sind und entsprechende Träger enthalten.
- 15 Nahrungsmittel, die nach der vorliegenden Erfindung mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel I bzw. Formel II angereichert werden können, sind beispielsweise auch Nahrungsmittel, die aus einer einzigen natürlichen Quelle stammen, wie z.B. Zucker, ungesüßter Saft, Nektar oder Püree von einer einzigen Pflanzenspezies, wie z.B. ungesüßter Apfelsaft (z.B. auch eine Mischung verschiedener Sorten Apfelsaft), Grapefruitsaft, Orangensaft, Apfelkompott, Aprikosennektar, Tomatensaft, Tomatensoße, Tomatenpüree usw. Weitere Beispiele für Nahrungsmittel,
- 20 die nach der vorliegenden Erfindung mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel I bzw. Formel II angereichert werden können, sind Korn oder Getreide einer einzigen Pflanzenspezies und Materialien, die aus derartigen Pflanzenspezies hergestellt werden, wie z.B. Getreidesirup, Roggenmehl, Weizenmehl oder Haferkleie. Auch Mischungen von derartigen Nahrungsmitteln sind geeignet, um nach der vorliegenden Erfindung mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel I bzw. Formel II angereichert zu werden, beispielsweise Multivitaminpräparate, Mineralstoffmischungen oder gezuckerter Saft. Als
- 25 weitere Beispiele für Nahrungsmittel, die nach der vorliegenden Erfindung mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel I bzw. Formel II angereichert werden können, seien Nahrungsmittelzubereitungen,
- 30

beispielsweise zubereitete Cerealien, Gebäck, Mischgetränke, speziell für Kinder zubereitete Nahrungsmittel, wie Joghurt, Diätnahrungsmittel, kalorienarme Nahrungsmittel oder Tierfutter, genannt.

5 Die Nahrungsmittel, die nach der vorliegenden Erfindung mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel I bzw. Formel II angereichert werden können, umfassen somit alle genießbaren Kombinationen von Kohlehydraten, Lipiden, Proteinen, anorganischen Elementen, Spurenelementen, Vitaminen, Wasser oder aktiven Metaboliten von Pflanzen und Tieren.

10 Die Nahrungsmittel, die nach der vorliegenden Erfindung mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel I bzw. Formel II angereichert werden können, werden vorzugsweise oral angewendet, z.B. in Form von Speisen, Pillen, Tabletten, Kapseln, Pulver, Sirup, Lösungen oder Suspensionen.

15 Die mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel I bzw. Formel II angereicherten erfindungsgemäßen Nahrungsmittel können mit Hilfe von Techniken hergestellt werden, die dem Fachmann wohl bekannt sind.

20 Desweiteren besitzen Verbindungen der Formel I nur eine schwach ausgeprägte Eigenfarbe. Die schwach ausgeprägte Eigenfarbe ist z.B. dann von großem Vorteil, wenn in den Produkten eine Eigenfarbe der Inhaltsstoffe aus ästhetischen Gründen unerwünscht ist.

25 Der Anteil der Verbindungen der Formel I in der Zubereitung beträgt vorzugsweise von 0,01 bis 20 Gew.%, besonders bevorzugt von 0,05 bis 10 Gew.% und insbesondere bevorzugt von 0,1 bis 5 Gew.% bezogen auf die gesamte Zubereitung. Ganz außerordentlich bevorzugt beträgt der Anteil der Verbindungen der Formel I in der Zubereitung von 0,1 bis 2 Gew.% bezogen auf die gesamte Zubereitung.

30 Auch ohne weitere Ausführungen wird davon ausgegangen, dass ein Fachmann die obige Beschreibung in weitestem Umfang nutzen kann. Die



bevorzugten Ausführungsformen sind deswegen lediglich als beschreibende, keinesfalls als in irgendeiner Weise limitierende Offenbarung aufzufassen. Die vollständige Offenbarung aller vor- und nachstehend aufgeführten Anmeldungen und Veröffentlichungen sind durch  
5 Bezugnahme in diese Anmeldung eingeführt. Die folgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung verdeutlichen. Sie sind jedoch keinesfalls als limitierend zu betrachten. Alle Verbindungen oder Komponenten, die in den Zubereitungen verwendet werden können, sind entweder bekannt und käuflich erhältlich oder können nach bekannten Methoden synthetisiert  
10 werden. Die INCI-Namen der verwendeten Rohstoffe sind wie folgt (die INCI-Namen werden definitionsgemäß in Englischer Sprache angegeben):

15

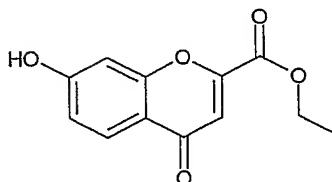
20

25

30

Beispiele

## Beispiele

5 **Beispiel 1 : Darstellung von 2-Ethoxycarbonyl-7-hydroxychromon**

10

15

20

25

30

Natrium (7,6g , 330mmol) wird unter Ar-Atmosphäre vorgelegt und Ethanol (500ml) langsam zugetropft. Es wird ca. 1h nachgerührt bis sich das Natrium vollständig gelöst hat, anschließend wird mit einem Eisbad auf RT abgekühlt. 2',4'-Dihydroxyacetophenon (10g , 66mmol) und Diethyloxalat (36ml , 266mmol) werden in 60mL EtOH gelöst (braun-orange farbene klare Lösung) zugetropft. Die Lösung wird 2h bei 70°C gerührt. Die klare Lösung wird mit einem Eis/Wasserbad auf 0°C gekühlt und mit ca. 50ml HCl (c = 32%) von pH 13 auf pH 4 gebracht. Dann wird ein Teil des Ethanol von der Suspension bei vermindertem Druck entfernt. Die restliche Suspension wird auf 300ml Eiswasser gegeben und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die wässrige Phase wird 2x mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgeschüttelt, die org. Phasen vereinigt, 3x mit VE-Wasser, 1x mit gesättigter NaCl-Lösung extrahiert und die org. Phase mit Na-Sulfat getrocknet, filtriert und bis zur Trockene eingengt. Ausbeute: 29,1g rotbrauner breiiger Feststoff

Die Rohausbeute wird mit 100 ml Essigsäure und 1 ml konz. Schwefelsäure versetzt und 2h unter Rückfluß gerührt und nach Kühlen der dabei ausgefallene Feststoff über eine Nutsche abgesaugt, mit wenig CH<sub>3</sub>COOH und anschließend mit VE-Wasser neutral gewaschen und über Nacht im Vakuumtrockenschrank bei 40°C und 200mbar getrocknet.

Ausbeute: 10,1g = 65,6% d. Theorie schwach rosafarbener pulvriger Feststoff

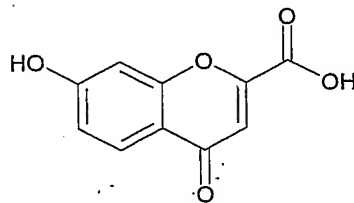
Eine Umkristallisation erfolgt in einem Gemisch aus Toluol und Methanol.

Ausbeute: 6,6g = 42,9% d. Theorie beigefarbene feine Kristalle (HPLC = 100%).

$^1\text{H}$  NMR (300MHz) in DMSO  $\delta$  (ppm) : 1.35 (t, 3H), 4.37 (q, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.9 (d, 1H), 6.96 (dd, 1H), 7.9 (d, 1H), 11.0 (bs, 1OH).

MS (m/z) : 234 ( $\text{M}^+$ )

### Beispiel 2 : Darstellung von 7-Hydroxy-4-oxo-4H-chromon-2-carboxylsäure



2-Ethoxycarbonyl-7-hydroxychromon (14,5g , 62mmol) wird in Ethanol (400ml) bei 50°C gelöst vorgelegt und Natriumcarbonat (20g , 190mmol) gelöst in  $\text{H}_2\text{O}$ -VE (200ml) zugetropft. Bei 80°C wird 3h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen wird mit 2N HCl angesäuert. Der ausgefallene weiße Feststoff wird abgesaugt, neutral gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 6,5g = 50,9% d.Theorie fast weißes Pulver;

$^1\text{H}$  NMR (300MHz) in DMSO  $\delta$  (ppm) : 6.8 (s, 1H), 6.9 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 7.9 (d, 1H), 11.0 (bs, 1OH), 14.5 (bs, 1COOH)

MS (m/z) : 206 ( $\text{M}^+$ )

### Beispiel 2a : Darstellung von 7-Hydroxy-4-oxo-4H-chromon-2-carboxylsäure-(1-Ethyl-hexyl)-ester

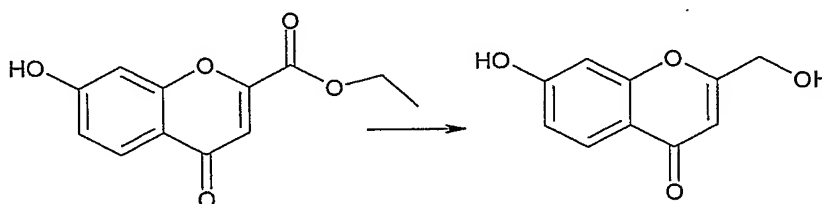
Der Ester wird durch Umesterung der Säure aus Beispiel 2 mit 1-Ethyl-hexyl-alkohol erhalten.

$^1\text{H}$  NMR (300MHz) in  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  (ppm) : 0.79-0.88 (m, 6H), 1.18-1.37 (m, 8H), 1.65 (ddd, 1H), 7.02-7.06 (m, 1H+2H arom.), 8.02 (d, 1H arom.)

5

### Beispiel 3 : Herstellung von 2-Methoxyl-7-hydroxy-4H-Chromen-4-on

10



15

7-Hydroxy-Chromen-4-on-2-ethoxycarbonyl (2g-8,538mmol) und gekörntes und getrocknetes Calciumchlorid (1g-9,01mmol) wird vorgelegt und Ethanol (absolut-40ml) zugefügt. Anschließend wird Natriumborhydrid (1,33g-35,157mmol) portionsweise unter Eiskühlung zugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei RT 2h gerührt, dann nochmals mit einem Eisbad gekühlt und nochmals Natriumborhydrid (0,45g-11,895mmol) zugegeben. Die Mischung wird über Nacht bei RT gerührt.

20

Anschließend wird das Ethanol am Rotationsverdampfer (Badtemperatur: 50°C) abrotiert, der Rückstand vorsichtig mit 60ml VE-Wasser versetzt und die Suspension mit HCl-2N tropfenweise angesäuert. Anschließend werden ca. 100g Eis in die Lösung gegeben und für eine halbe Stunde gerührt, wobei ein weißer Feststoff ausfiel, der abgesaugt und im Vakuumtrockenschrank bei 45°C getrocknet wird. 1,1g weißer Feststoff.

25

Ausbeute: 67%

$^1\text{H}$  NMR in DMSO  $\delta$  (ppm) : 4.4 (s, 2H), 6.2 (s, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.9 (dd, 1H), 7.9 (d, 1H) .

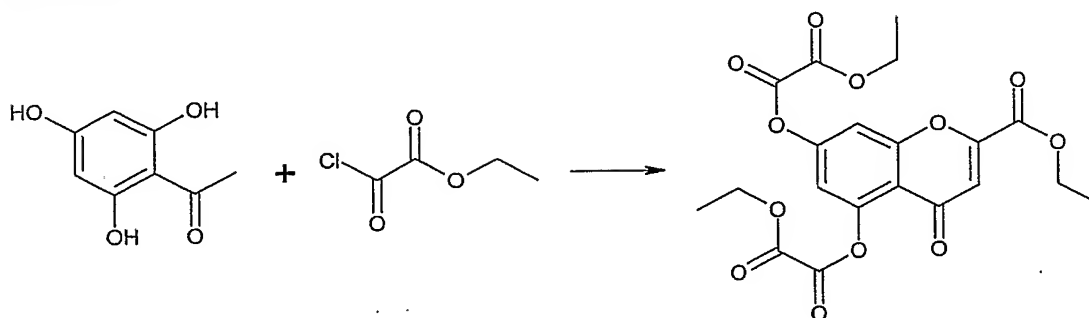
MS (m/z) : 192 ( $\text{M}^+$ );

30

### Beispiel 4: Herstellung von 5,7-Dihydroxy-4-oxo-4H-chromene-2-carbonsäure

#### Schritt 1:

5



10

15

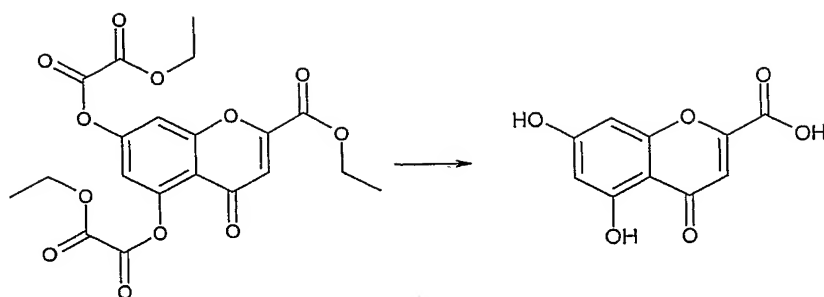
20

25

2,4,6-Trihydroxyacetophenon wird unter Argon-Atmosphäre in Pyridin gelöst vorgelegt und etwas 4-(Dimethylamino)-pyridin (katalytische Menge) wird eingetragen. Nun wird das Ethylchlorformylformiat langsam zugetropft. Nachdem alles zudosiert ist, wird die Apparatur mit einem Ölbad auf 80°C hochgeheizt und 2h bei dieser Temperatur gerührt. Die Apparatur wird auf Raumtemperatur abkühlen gelassen, die dunkelbraune Suspension auf ca. 200mL Eiswasser gegeben mit 200mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> versetzt und extrahiert. Die wässr. Phase nochmals 2x mit 50mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgeschüttelt und die org. schwarzfarbenen Phasen vereinigt, 2x mit 50mL VE-Wasser, 3x mit 2 molarer HCl (pyridinfrei) und 1x mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Es verbleibt eine klare schwarzbraune org. Phase, die mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet wird. Die organische Phase wird über eine Glasfritte mit etwas in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EEE (5:1) angeschlämmten Kieselgel # 7734 gegeben, es wird mit ca. 250ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EEE (5:1) nachgewaschen und die Lösung einrotiert. Ausbeute 8,5g gelber Feststoff. Dieser Feststoff wird so für die nächste Stufe benutzt.

#### Schritt 2:

30



Oxalicacid-2-ethoxycarbonyl-7-ethoxyoxalyloxy-4-oxo-4H-chromen-5-ylesterethylester aus Schritt 1 wird in Ethanol gelöst bei Raumtemperatur vorgelegt,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  gelöst in  $\text{H}_2\text{O-VE}$  wird zugetropft. Anschließend wird auf  $70^\circ\text{C}$  hochgeheizt und 4h bei dieser Temperatur nachgerührt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit 100ml Essigsäureethylester versetzt und mit 1N HCl schwach sauer gestellt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und nachextrahiert. Die org. Phasen werden vereinigt, 3x mit  $\text{H}_2\text{O-VE}$ , 1x mit ges. NaCl-Lsg. nachgewaschen, mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und einrotiert. Nach Umkristallisieren werden 0,4g gelbe feine Kristalle (HPLC = 98,4%) erhalten.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz) in DMSO  $\delta$  (ppm) : 6.2 (d, 1H), 6.4 (d, 1H), 6.8 (s, 1H), 11.1 (bs, 1H), 12.5 (bs, 1H).

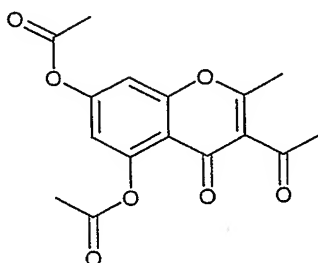
MS (m/z) : 222 ( $\text{M}^+$ )

#### Beispiel 4a : Darstellung von 5,7-Dihydroxy-4-oxo-4H-chromene-2-carbonsäure -(1-Ethyl-hexyl)-ester

Der Ester wird durch Umesterung der Säure aus Beispiel 4 mit 1-Ethyl-hexyl-alkohol erhalten.

### Beispiel 5: Darstellung von 5,7-Diacetoxy-3-acetyl-2-methyl-chromen-4-one

5



10

2,4,6-Trihydroxyacetophenon wird in Essigsäureanhydrid gelöst vorgelegt und Natriumacetat zugegeben. Die Suspension wird 10h unter Rückfluss rühren gelassen. Anschließend wird die Reaktionsmischung in ca. 300ml Eiswasser gegossen und 2x mit Essigsäureethylester (EEE) extrahiert, die org. Phasen werden vereinigt, 3x mit H<sub>2</sub>O-VE gewaschen. Die verbleibende Lösung wird weiter mit Na<sub>2</sub>HCO<sub>3</sub>-Lsg. gewaschen. Die organische Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und einrotiert.

15

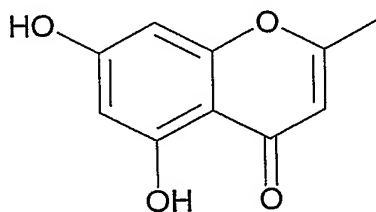
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz) in DMSO δ (ppm) : 7.1 (d, 1H), 7.4 (d, 1H)

20

MS (m/z) : 318 (M<sup>+</sup>)

### Beispiel 6: Darstellung von 5,7-Dihydroxy-2-methyl-chromen-4-on

25



30

5,7-Diacetoxy-3-acetyl-2-methyl-chromen-4-on wird mit 40ml 10%iger Natriumcarbonatlösung 1h unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wird die Suspension mit 2N HCl auf pH ca. 6 eingestellt und gekühlt. Der

Niederschlag wird abfiltriert. Es werden 0,6 g sehr helles braunes Pulver erhalten. ( $T_M = 279,9^\circ\text{C}$ )

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz) in DMSO  $\delta$  (ppm): 2.3 (s, 3H), 6.15 (s, 1H), 6.18 (d, 1H), 6.3 (d, 1H), 10.8 (bs, 1OH), 12,8 (s, 1OH)

MS ( $m/z$ ) : 192 ( $M^+$ )

**Beispiel 7 : Darstellung von 5,7-dihydroxy-2-ethylpentylochromen-4-one**

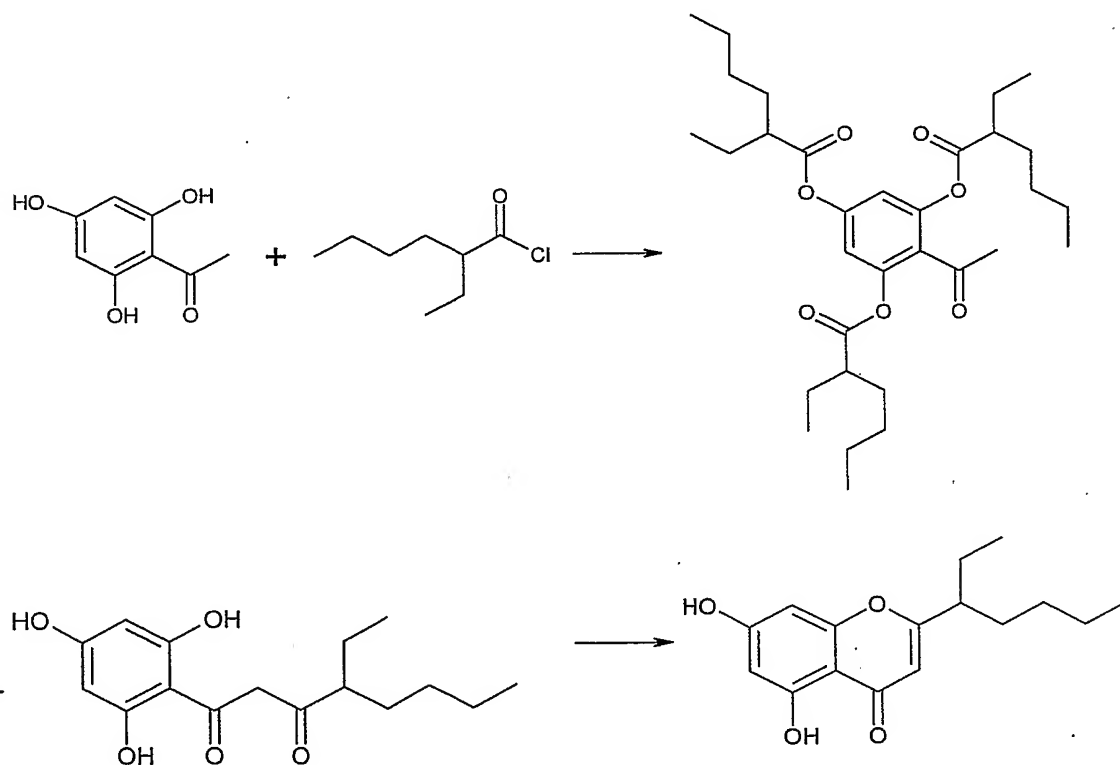
10

15

20

25

30



1. Stufe:



2,4,6-Trihydroxyacetophenon (5g-26,3mmol) wird in 90ml Toluol gegeben, 14g Kaliumcarbonat in 70ml VE-Wasser gelöst und 1g Tetra-n-butylammoniumhydrogensulfat zur Lösung zugegeben. Zu dem Zweiphasengemisch wird 2-Ethylhexansäurechlorid (20,5ml-119,7mmol) während 10min unter starkem Rühren zugetropft. Anschließend wird das zweiphasige Gemisch unter Rühren bei 70°C für 5h erhitzt.

Anschließend wird die obere dunkelrote organische Phase abgetrennt, die wäßrige Phase zweimal mit Dichlormethan ausgeschüttelt, die organischen Phasen vereinigt, mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotavapor (Badtemperatur: 50°C) bis zur Trockene eingeeengt.

M( R): 19,3g

#### 15     2.Stufe:

19,3g der 1. Stufe werden in 600ml THF gelöst und Lithiumhydroxid (4,4g-183,7mmol) zugegeben. Anschließend wurde die Mischung unter Rückfluß für 5,5h gekocht. Die rotbraune Reaktionslösung wird auf ca. 800g Eis+100ml konz. HCl gegossen, mehrmals mit Dichlormethan extrahiert, die orangefarbenen vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (Badtemperatur: 50°C) bis zur Trockene eingeeengt.

25

M( R): 17,2g

#### 3.Stufe:

30     17,2g der 2. Stufe werden in 200ml Essigsäure gelöst und 2ml konz. Schwefelsäure zugegeben. Anschließend wird 7h unter Rückfluss gerührt.

Die rotbraune trübe Lösung wird auf ca. 500g Eis gegossen, der rotbraune ausgefallene Feststoff über eine Nutsche abgesaugt, mit Dichlormethan aufgenommen und zusammen mit dem wäßrigen Filtrat mehrmals mit Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (Badtemperatur: 50°C) bis zur Trockene eingeeengt.

m(R): 18,4g Rückstand, DC: ein Fleck

Der Rückstand wird in wenig Methanol gelöst und mit VE-Wasser versetzt, dabei fiel ein beigefarbener Feststoff aus, der über eine kleine Nutsche abgesaugt wird.

m(K): 1,65g beigefarbener Feststoff,

Das Filtrat wird nochmals eingeeengt und der Destillationsrückstand mit 100ml Heptan versetzt, dabei fällt ein Feststoff aus, der über eine Nutsche abgesaugt wird.

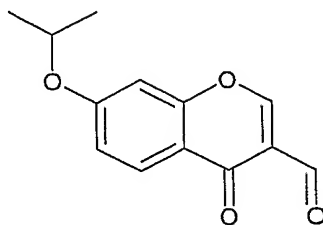
m(K2): 2,27g hellbrauner Feststoff

m(K ges.): 3,92g sind 52,3% der theoretischen Ausbeute bezogen auf den Einsatz an 2,4,6-Trihydroxyacetophenon.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz) in DMSO  $\delta$  (ppm): 0.9 (m, 6H), 1.15-1.3 (m, 4H), 1.55-1.65 (m, 4H), 2.45 (q, 1H), 6.17 (s, 1H), 6.2 (d, 1H), 6.35 (d, 1H), 10.75 (bs, OH), 12.85 (s, OH).

MS (m/z) : 276 ( $\text{M}^+$ )

Analog wird hergestellt: 5,7-Dihydroxy-3-(2-methoxy-acetyl)-2-methoxymethyl-chromen-4-on

**Beispiel 8 : Darstellung von 7-Isopropyl-4-oxo-4H-chromon-3-carbaldehyd**

5

10

15

20

25

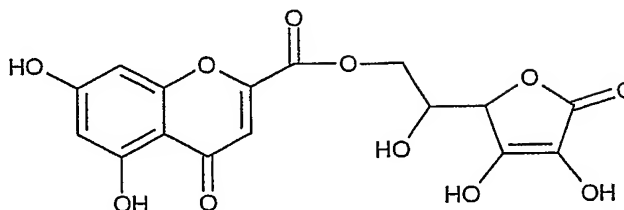
7-Hydroxy-4-oxo-4H-chromon-3-carbaldehyd (2g , 10.5mmol) wird unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre in N,N-Dimethylformamid (25ml) gelöst, Kaliumcarbonat (1,8g , 13mmol) und Kaliumjodid (50mg) zugegeben und 1h bei Rt. gerührt. Dann wird 2-Brompropan (2ml , 21mmol) langsam zugetropft und 2h auf 55°C erhitzt. Es werden nochmals 2ml 2-Brompropan zugesetzt und weitere 2,5h bei 55°C gerührt. Nach 12h Rühren bei RT wird das Reaktionsgemisch in 60ml VE-Wasser gegeben, mit verdünnter HCl angesäuert und mit 150ml EEE extrahiert. Die wässrige Phase wird noch 2x mit EEE nachextrahiert. Die vereinigten org. Phasen 2x mit 150ml VE-Wasser und 1x mit gesättigter NaCl-Lösung ausgeschüttelt, mit Na-sulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel abgezogen.

Das Rohprodukt wird zur Aufreinigung in 10 ml Eluent (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH 9,5/0,5) gelöst und über 250g Kieselgel #109385 filtriert. Ausbeute: 281mg = 11,52%d.Theorie. (HPLC- Gehalt: 89,3%).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz) in DMSO δ (ppm): 1.3 (d, 6H), 4.9 (m, 1H), 7.1 (dd, 1H), 7.3 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 10.1 (s, 1H).

**Beispiel 9 : Darstellung von L-ascorbyl-6-[5,7-Dihydroxy-4-oxo-4H-chromone-2-carboxylate]**

30



5

5,7-Dihydroxy-4-oxo-4H-chromon-2-carboxylsäure (400mg, 1,8mmol) wird in Schwefelsäure 95-97% (10ml) gelöst unter Argon-Atmosphäre vorgelegt und auf 55°C erwärmt. Es werden langsam zehn 100mg Portionen L(+)-Ascorbinsäure eingetragen, wobei die Temperatur bei maximal 75°C gehalten wird. Anschließend wird 12 h bei dieser Temperatur gerührt.

10

Das Reaktionsgemisch wird mit einem Eisbad gekühlt und in 50ml Eiswasser gegeben, mit EEE versetzt, über Celite filtriert, die wäßrige Phase abgetrennt, nochmals mit etwas EEE nachextrahiert, die org. Phasen vereinigt, 4x mit je ca. 20ml H<sub>2</sub>O-VE, 1x mit ges. NaCl-Lsg. neutral gewaschen, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und einrotiert.

15

Ausbeute: 250mg

HPLC-ESI-MS zeigt  $[M+H]^+ = 365.1$

20

### Beispiel 10 - Herstellung eines Cyclodextrin-Komplexes

3,4 g Hydroxypropyl-gamma-cyclodextrin (Fa. Aldrich; 2'-Hydroxypropyl-cyclooctaamylose; Cas.-Nr. 128446-34-4) werden in 25 ml Wasser vorgelegt und auf 50°C erwärmt. 0,2 g 5,7-Dihydroxy-2-methyl-chromen-4-on (aus Beispiel 6) werden in 25 ml Ethanol gelöst und in die vorgelegte Lösung zugetropft. Die Lösung wird über Nacht bei 50°C gerührt. Das Ethanol wird aus der Lösung abdestilliert. Der Rückstand wird im Vakuum bis zur Trockne eingeengt und der verbleibende Feststoff bei 40°C und 200 mbar über Nacht nachgetrocknet. Ausbeute: 3,45 g

25

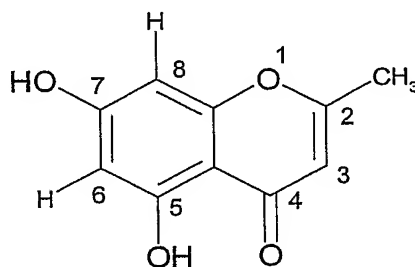
30

### Charakterisierung:

### - Nachweis der Komplexbildung mittels 2D-NMR Spektrum

ROESY Spektren zeigen Wechselwirkung von räumlich benachbarten Atomen auf. Räumlich nahe stehende Atome geben im ROESY 2D-NMR Spektrum signale. Hier wurde der Komplex mittels ROESY vermessen um aufzuklären über welche Molekülbestandteile des 5,7-Dihydroxy-2-methyl-chromen-4-ons die Komplexbildung erfolgt.

Im ROESY Spektrum (Lösungsmittel D<sub>2</sub>O) treten Signale auf die einer Wechselwirkung der Atome 6-H, 8-H und 2-CH<sub>3</sub> (vgl. Formelzeichnung) mit den Cyclodextrin-Molekülen zugeordnet werden können.



Die NMR-Daten passen zu der Interpretation, dass ein Komplex entstanden ist, der aus 5,7-Dihydroxy-2-methyl-chromen-4-on und zwei Cyclodextrinmolekülen besteht.

- Gehalt 5,7-Dihydroxy-2-methyl-chromen-4-on im Feststoff (HPLC-Bestimmung)

5,4 mg 5,7-Dihydroxy-2-methyl-chromen-4-on werden in 3 ml Methanol und 1 ml THF gelöst und im Messkolben mit Eluent (Acetonil/H<sub>2</sub>O 2/8) auf 10,0 ml gefüllt. (Peakfläche von 21363731).

21,6 mg Komplex werden in 3 ml Methanol und 1 ml Tetrahydrofuran gelöst und im Messkolben mit Eluent (Acetonitril/H<sub>2</sub>O 2/8) auf 10,0 ml gefüllt. (Peakfläche 5830414).

Daraus folgt: Der Komplex besteht zu 6,8 Gew.-% aus 5,7-Dihydroxy-2-methyl-chromen-4-on. In dem Komplex liegt ein Massenverhältnis 5,7-Dihydroxy-2-methyl-chromen-4-on : Cyclodextrin von etwa 6,8 : 93,2 vor.

Dies entspricht einem Molverhältnis von etwa 1:2 (Theoretisches Massenverhältnis des 5,7-Dihydroxy-2-methyl-chromen-4-on (Cyclodextrin)<sub>2</sub> Komplexes = 5,7 : 94,3).

Bei der Komplexverbindung handelt es sich um einen Komplex [5,7-Dihydroxy-2-methyl-chromen-4-on][Hydroxypropyl-gamma-cyclodextrin]<sub>2</sub>.

### **Löslichkeit des 5,7-Dihydroxy-2-methyl-chromen-4-on-Cyclodextrin Komplexes:**

In 1 ml Wasser wird 0,5 g Komplex gelöst, ohne Sättigung zu erreichen. Das entspricht einer Löslichkeit bezogen auf reines 5,7-Dihydroxy-2-methyl-chromen-4-on von mindestens 34,5 mg/ml.

Analog zu Beispiel 10 werden Cyclodextrinkomplexe der Chromon-Derivate gemäß den Beispielen 1-5 bzw. 7-9 hergestellt.

In den folgenden Beispielrezepturen steht die Bezeichnung des Chromon-Derivates jeweils für den entsprechenden Hydroxypropyl-gamma-cyclodextrin-Komplex, wobei sich die Mengenangaben auf das Chromon-Derivat beziehen.

### **Beispiel 11**

#### **Lotion (W/O) zum Auftragen auf die Haut**

	<u>Gew. %</u>
<b>A</b> Polyglyceryl-2-dipolyhydroxystearat	5,0
Bienenwachs	0,5
Zinkstearat	0,5
Hexyllaurat	9,0
Cetylisononanoat	6,0
Shea Butter	0,5
DL- $\alpha$ -Tocopherolacetat	1,0

	5,7-Dihydroxy-2-methyl-chromen-4-on	0,5
	<b>B</b> Glycerin	5,0
	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	1,0
5	Konservierungsmittel	q.s.
	Wasser, demineralisiert	ad 100

Herstellung

10 Phase A wird auf 75°C und Phase B auf 80°C erwärmt. Unter Rühren wird Phase B langsam zu Phase A gegeben. Nach dem Homogenisieren wird unter Rühren abgekühlt. Bei einer Temperatur von 40°C werden Parfümstoffe zugegeben.

Als Konservierungsmittel werden verwendet:

15 0,05 % Propyl-4-hydroxybenzoat  
0,15 % Methyl-4-hydroxybenzoat

**Beispiel 12**

20

**Lotion (W/O) zum Auftragen auf die Haut**

		<u>Gew. %</u>
	<b>A</b> Polyglyceryl-2-dipolyhydroxystearat	5,0
25	Bienenwachs	0,5
	Zinkstearat	0,5
	Hexyllaurat	9,0
	Cetylisononanoat	6,0
	Shea Butter	0,5
30	DL- $\alpha$ -Tocopherolacetat	1,0
	<b>B</b> 5,7-Dihydroxy-2-methyl-chromen-4-on	1,0

Glycerin	5,0
Magnesiumsulfat-Heptahydrat	1,0
Konservierungsmittel	q.s.
Wasser, demineralisiert	ad 100

5

Herstellung

Phase A wird auf 75°C und Phase B auf 80°C erwärmt. Unter Rühren wird Phase B langsam zu Phase A gegeben. Nach dem Homogenisieren wird unter Rühren abgekühlt. Bei einer Temperatur von 40°C werden Parfümstoffe zugegeben.

10

Als Konservierungsmittel werden verwendet:

0,05 % Propyl-4-hydroxybenzoat

0,15 % Methyl-4-hydroxybenzoat

15

**Beispiel 13****Lotion (W/O) zum Auftragen auf die Haut**

20

	<u>Gew. %</u>
<b>A</b> 4,6,3',4'-Tetrahydroxybenzylcoumaranon-3	1,0
Polyglyceryl-2-Dipolyhydroxystearat	5,0
Bienenwachs	0,5
25 Zinkstearat	0,5
Hexyllaurat	9,0
Cetylisononanoat	6,0
Shea Butter	0,5
DL- $\alpha$ -Tocopherolacetat	1,0
30 5,7-Dihydroxy-2-methyl-chromen-4-on	1,0



<b>B</b>	Glycerin	5,0
	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	1,0
	Konservierungsmittel	q.s.
	Wasser, demineralisiert	ad 100

5

Herstellung

Phase A wird auf 75°C und Phase B auf 80°C erwärmt. Unter Rühren wird Phase B langsam zu Phase A gegeben. Nach dem Homogenisieren wird unter Rühren abgekühlt. Bei einer Temperatur von 40°C werden Parfümstoffe zugegeben.

10

Als Konservierungsmittel werden verwendet:

0,05 % Propyl-4-hydroxybenzoat

0,15 % Methyl-4-hydroxybenzoat

15

**Beispiel 14**

Aus folgenden Komponenten wird eine Creme (O/W), enthaltend Ectoin, hergestellt:

20

			<u>Gew. %</u>
	<b>A</b>	Paraffin, dünnflüssig	(1) 8,0
		Isopropylmyristat	(1) 4,0
25		Mirasil CM5	(2) 3,0
		Stearinsäure	(1) 3,0
		Arlacel 165 V	(3) 5,0
		5,7-Dihydroxy-2-methyl-chromen-4-on	1,0
30	<b>B</b>	Glycerin (87%)	(1) 3,0
		Germaben II	(4) 0,5

Wasser, demineralisiert

ad 100

C RonaCare™ Ectoin

(1)

1,0

5 Herstellung

Zunächst werden die Phasen A und B getrennt auf 75°C erwärmt. Danach wird Phase A unter Rühren langsam zu Phase B gegeben und solange gerührt, bis eine homogene Mischung entsteht. Nach Homogenisierung der Emulsion wird unter Rühren auf 30°C abgekühlt. Anschließend wird auf 35°C erwärmt, die Phase C zugegeben und bis zur Homogenität gerührt.

10

Bezugsquellen

(1) Merck KGaA

15

(2) Rhodia

(3) Uniqema

(4) ISP

20

**Beispiel 15****Topische Zusammensetzung als W/O-Emulsion**

			<u>Gew. %</u>
25	A Isolan PDI	(2)	3,0
	Paraffinöl, fl.	(1)	17,0
	Isopropylmyristat		5,0
	Bienenwachs		0,2
	Cutina HR	(2)	0,3
30	5,7-Dihydroxy-2-methyl-chromen-4-on		1,0
	B Wasser, demineralisiert		ad 100

	Glycerin (87%)		4,0
	Magnesiumsulfat		1,0
	Germaben II-E	(3)	1,0
5	<b>C RonaCare™ LPO</b>	(1)	2,0

### Herstellung

10 Die Phasen A und B werden auf 75°C erwärmt. Phase B wird unter Rühren zu Phase A gegeben. Anschließend wird das Gemisch bei 9000upm 2 Min. mit dem Turrax homogenisiert. Das erhaltene Gemisch wird auf 30 bis 35°C abgekühlt, und C wird eingerührt.

### Bezugsquellen

- 15 (1) Merck KGaA  
(2) Goldschmidt AG  
(3) ISP

### **Beispiel 16: Zubereitungen**

20 Im folgenden werden beispielhaft Rezepturen für kosmetische Zubereitungen angegeben, die Chromen-4-on-(2-Hydroxypropyl-gamma-Cyclodextrin)-Komplexe nach Beispiel 10 enthalten. Die Bezeichnung des Chromon-Derivates steht jeweils für den entsprechenden Hydroxypropyl-gamma-cyclodextrin-Komplex, wobei sich die Mengenangaben auf das  
25 Chromon-Derivat beziehen. Im übrigen sind die INCI-Bezeichnungen der handelsüblichen Verbindungen angegeben.

UV-Pearl , OMC steht für die Zubereitung mit der INCI-Bezeichnung:  
Water (for EU: Aqua), Ethylhexyl Methoxycinnamate, Silica, PVP,  
30 Chlorphenesin, BHT; diese Zubereitung ist im Handel unter der Bezeichnung Eusolex®UV Pearl™OMC von der Merck KGaA, Darmstadt erhältlich.

Die anderen in den Tabellen angegebenen UV-Pearl sind jeweils analog zusammengesetzt, wobei OMC gegen die angegebenen UV-Filter ausgetauscht wurde.

5

10

15

20

25

30



Tabelle 1 (Fortsetzung)

[illegible]

Tabelle 1 (Fortsetzung)

[illegible]

Tabelle 2: O/W-Emulsionen, Zahlen in Gew.-%

	2-1	2-2	2-3	2-4	2-5	2-6	2-7	2-8	2-9	2-10
5	Titanium dioxide	2	5							3
	Methylene Bis-Benztriazolyl Tetramethylbutylphenol					1	2	1		
	2-(1-Ethyl-hexyl)-5,7-dihydroxy- chromen-4-on			1	2				1	1
	4'-Methoxy-6-hydroxyflavon	1	3	2		5		5	2	
	2-(Methoxy-methyl)-5,7- dihydroxy-chromen-4-on	5	5	5	5	5	5	5	5	5
10	2-Carboxyl-5,7-dihydroxy- chromen-4-on	1	5	4		6		7	2	1
	4-Methylbenzyliden Camphor	2		3		4		3	2	
	BMDBM	1	3		3	3		3	3	
	Stearyl Alcohol (and) Steareth-7 (and) Steareth-10	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	Glyceryl Stearate (and) Ceteth- 20	3	3	3	3	3	3	3	3	3
15	Glyceryl Stearate	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	Microwax	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Cetearyl Octanoate	11,5	11,5	11,5	11,5	11,5	11,5	11,5	11,5	11,5
	Caprylic/Capric Triglyceride	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Oleyl Oleate	6	6	6	6	6	6	6	6	6
20	Propylene Glycol	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Glyceryl Stearate SE									
	Stearic Acid									
	Persea Gratissima									
	Propylparabene	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
25	Methylparabene	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
	Tromethamine			1,8						
	Glycerin									
	Water	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100



Tabelle 2 (Fortsetzung)

[illegible]

Tabelle 2 (Fortsetzung)

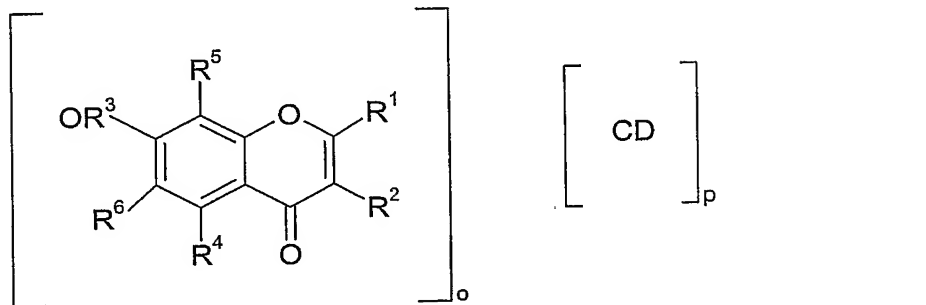
	2-19	2-20	2-21	2-22	2-23	2-24	2-25	2-26	2-27	2-28
							3	3		2
5 Titanium dioxide										
Benzylidene malonate	1	2				1	1		1	0,5
polysiloxane										
7,8,3',4'-Tetrahydroxyflavon				1	2				1	1
Ethyl 5,7-dihydroxy-chromen-4-on-2-carboxylat	1	3		2		5		5	2	
2-Methyl-5,7-dihydroxy-chromen-4-on	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
10 Methylene Bis-Benztriazolyl Tetramethylbutylphenol			1	2	1			1	1	0,5
Zinc oxide					5	2				2
UV-Pearl , OMC	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
Caprylic/Capric Triglyceride	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14
Oleyl Oleate										
15 Propylene Glycol										
Glyceryl Stearate SE	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Stearic Acid	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Persea Gratissima	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Propylparabene	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Methylparabene	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
20 Glyceryl Stearate, Ceteareth-20, Ceteareth-10, Cetearyl Alcohol, Cetyl Palmitate										
Ceteareth-30										
Dicaprylyl Ether										
Hexyldecanol, Hexyldexyllaurate										
25 Cocoglycerides										
Tromethamine										
Glycerin	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Water	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100

Tabelle 3: Gele, Zahlen in Gew.-%

	3-1	3-2	3-3	3-4	3-5	3-6	3-7	3-8	3-9	3-10
5	a = aqueous gel									
		2	5							3
				1	2				1	1
	1	3		2		5		5	2	
			1	1	2				1	1
10		1				1	2	1		
				2				5	2	
	30	15	15	15	15	15	15	15	15	15
					2					
15		1								
			4							
	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
20	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
25	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
			1,8							
	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100

# Patentansprüche

## 1. Komplex-Verbindung nach Formel I



worin

$\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  gleich oder verschieden sein können und ausgewählt sind aus

- H,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^7$ ,
- geradkettigen oder verzweigten  $\text{C}_1$ - bis  $\text{C}_{20}$ -Alkylgruppen,
- geradkettigen oder verzweigten  $\text{C}_3$ - bis  $\text{C}_{20}$ -Alkenylgruppen,
- geradkettigen oder verzweigten  $\text{C}_1$ - bis  $\text{C}_{20}$ -Hydroxyalkylgruppen, wobei die Hydroxygruppe an ein primäres oder sekundäres Kohlenstoffatom der Kette gebunden sein kann und weiter die Alkylkette auch durch Sauerstoff unterbrochen sein kann, und/oder
- $\text{C}_3$ - bis  $\text{C}_{10}$ -Cycloalkylgruppen und/oder  $\text{C}_3$ - bis  $\text{C}_{12}$ -Cycloalkenylgruppen, wobei die Ringe jeweils auch durch  $-(\text{CH}_2)_n$ -Gruppen mit  $n = 1$  bis 3 überbrückt sein können,
- $\text{R}^3$  steht für H oder geradkettige oder verzweigte  $\text{C}_1$ - bis  $\text{C}_{20}$ -Alkylgruppen,

$\text{R}^4$  steht für H oder  $\text{OR}^8$ ,

$\text{R}^5$  und  $\text{R}^6$  gleich oder verschieden sein können und ausgewählt sind aus

- H, -OH,

- geradkettigen oder verzweigten C<sub>1</sub>- bis C<sub>20</sub>-Alkylgruppen,

- geradkettigen oder verzweigten C<sub>3</sub>- bis C<sub>20</sub>-Alkenylgruppen,

geradkettigen oder verzweigten C<sub>1</sub>- bis C<sub>20</sub>-Hydroxyalkylgruppen, wobei die Hydroxygruppe an ein primäres oder sekundäres Kohlenstoffatom der Kette gebunden sein kann und weiter die Alkylkette auch durch Sauerstoff unterbrochen sein kann und

R<sup>7</sup> steht für H, geradkettige oder verzweigte C<sub>1</sub>- bis C<sub>20</sub>-Alkylgruppen, eine Polyhydroxy-Verbindung, wie vorzugsweise einen Ascorbinsäurerest oder glycosidische Reste und

R<sup>8</sup> steht für H oder geradkettige oder verzweigte C<sub>1</sub>- bis C<sub>20</sub>-Alkylgruppen,

wobei mindestens 2 der Substituenten R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>-R<sup>6</sup> verschieden von H sind oder mindestens ein Substituent aus R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> für -C(=O)-R<sup>7</sup> oder -C(=O)-OR<sup>7</sup> steht,

CD steht für ein Cyclodextrin-Molekül

o steht für die Zahl 1 und

p steht für eine Zahl aus dem Bereich 0,5 bis 3.

2. Komplex-Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Cyclodextrin CD um ein alpha-, beta-, oder gamma-Cyclodextrin, vorzugsweise ein gegebenenfalls an ein oder mehreren Hydroxygruppen C<sub>1-24</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-24</sub>-Hydroxyalkyl-substituiertes gamma-Cyclodextrin, insbesondere bevorzugt um Hydroxypropyl-gamma-cyclodextrin handelt.

3. Komplex-Verbindung nach mindestens einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>3</sup> steht für H und R<sup>4</sup> steht für OH, wobei vorzugsweise zusätzlich mindestens einer der Reste R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> für OH steht.

4. Komplex-Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass dadurch gekennzeichnet dass  $R^5$  und  $R^6$  für H stehen.

5

5. Komplex-Verbindung nach mindestens einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass einer der Reste  $R^1$  oder  $R^2$  für H steht und der andere Rest steht für  $-C(=O)-R^7$ ,  $-C(=O)-OR^7$  oder eine geradkettige oder verzweigte  $C_1$ - bis  $C_{20}$ -Alkylgruppe.

10

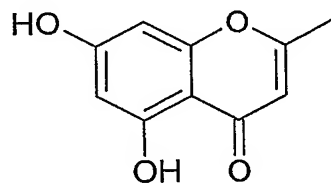
6. Komplex-Verbindung nach mindestens einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Chromon-Anteil der Verbindung I um eine Verbindung ausgewählt aus den Verbindungen mit den Formeln IIa-IIc handelt:

15

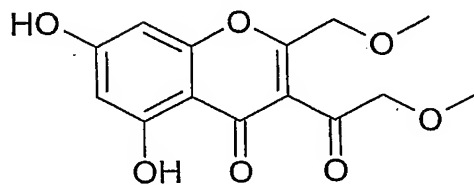
20

25

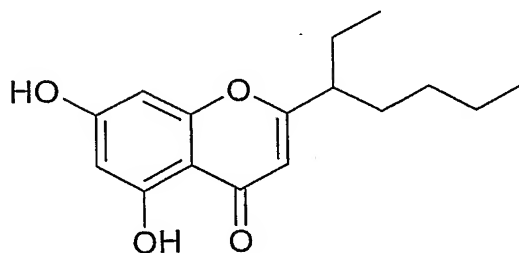
30



IIa

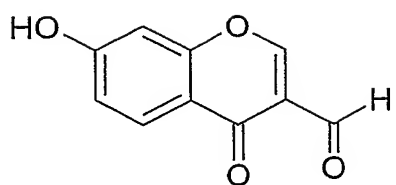


IIb



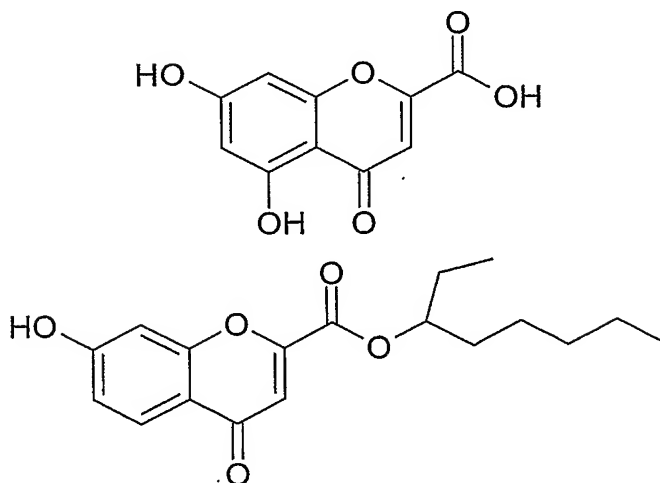
IIc

5



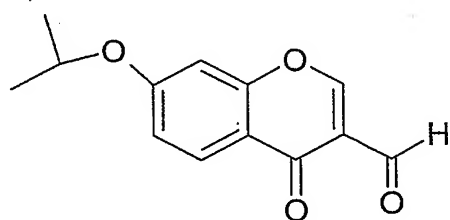
IIId

10



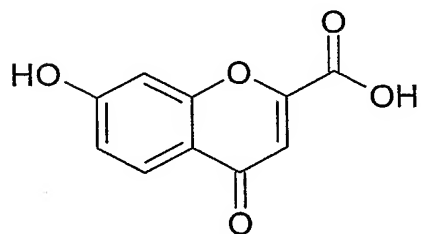
IIIf

15



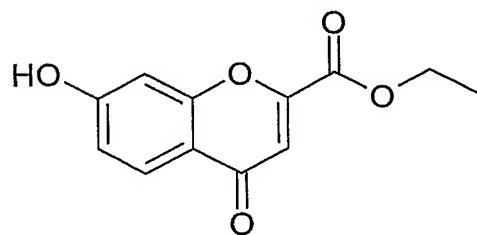
IIg

20



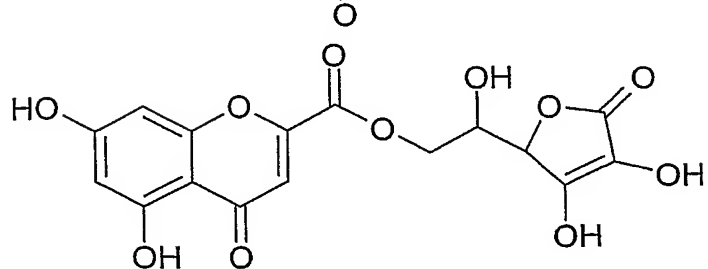
IIh

25



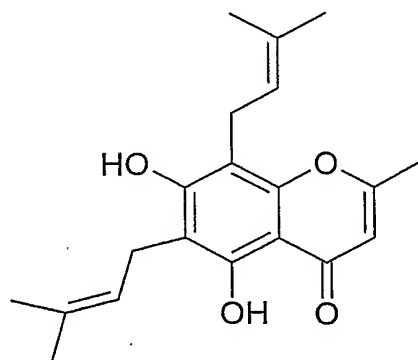
IIi

30



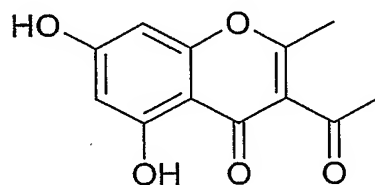
IIk

5



IIIm

10



IIIn

15

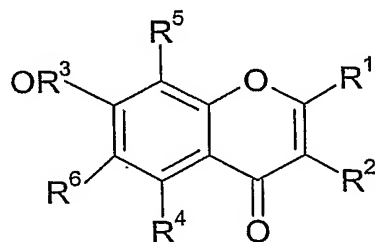
20

7. Komplex-Verbindung nach mindestens einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass in Formel I o gleich 1 ist und p in dem Bereich 1,75 bis 2,1 liegt, wobei p vorzugsweise gleich 2 ist.

25

8. Verfahren zur Herstellung von Komplex-Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass Verbindungen gemäß Formel II

30



II

worin



$R^1$  und  $R^2$  gleich oder verschieden sein können und ausgewählt sind aus

- H,  $-C(=O)-R^7$ ,  $-C(=O)-OR^7$ ,
- geradkettigen oder verzweigten  $C_1$ - bis  $C_{20}$ -Alkylgruppen,
- geradkettigen oder verzweigten  $C_3$ - bis  $C_{20}$ -Alkenylgruppen, geradkettigen oder verzweigten  $C_1$ - bis  $C_{20}$ -Hydroxyalkylgruppen, wobei die Hydroxygruppe an ein primäres oder sekundäres Kohlenstoffatom der Kette gebunden sein kann und weiter die Alkylkette auch durch Sauerstoff unterbrochen sein kann, und/oder
- $C_3$ - bis  $C_{10}$ -Cycloalkylgruppen und/oder  $C_3$ - bis  $C_{12}$ -Cycloalkenylgruppen, wobei die Ringe jeweils auch durch  $-(CH_2)_n$ -Gruppen mit  $n = 1$  bis 3 überbrückt sein können,  $R^3$  steht für H oder geradkettige oder verzweigte  $C_1$ - bis  $C_{20}$ -Alkylgruppen,

$R^4$  steht für H oder  $OR^8$ ,

$R^5$  und  $R^6$  gleich oder verschieden sein können und ausgewählt sind aus

- H, -OH,
- geradkettigen oder verzweigten  $C_1$ - bis  $C_{20}$ -Alkylgruppen,
- geradkettigen oder verzweigten  $C_3$ - bis  $C_{20}$ -Alkenylgruppen,
- geradkettigen oder verzweigten  $C_1$ - bis  $C_{20}$ -Hydroxyalkylgruppen, wobei die Hydroxygruppe an ein primäres oder sekundäres Kohlenstoffatom der Kette gebunden sein kann und weiter die Alkylkette auch durch Sauerstoff unterbrochen sein kann und

$R^7$  steht für H, geradkettige oder verzweigte  $C_1$ - bis  $C_{20}$ -Alkylgruppen, eine Polyhydroxy-Verbindung, wie vorzugsweise einen Ascorbinsäurerest oder glycosidische Reste und

$R^8$  steht für H oder geradkettige oder verzweigte  $C_1$ - bis  $C_{20}$ -Alkylgruppen,

wobei mindestens 2 der Substituenten  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ - $R^6$  verschieden von H sind oder mindestens ein Substituent aus  $R^1$  und  $R^2$  für  $-C(=O)-R^7$  oder  $-C(=O)-OR^7$  steht, in Lösung mit Cyclodextrinen CD, vorzugsweise bei erhöhter Temperatur, umgesetzt werden.

5

9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Cyclodextrin im Überschuß oder genau im Molverhältnis 2 : 1 bezogen auf das Chromon der Formel II eingesetzt wird.

10

10. Zubereitung enthaltend einen geeigneten Träger, dadurch gekennzeichnet, dass die Zubereitung

- 0,005 bis 99 Gew.-% einer Komplex-Verbindung nach Formel I gemäß Anspruch 1 enthält oder die Zubereitung

- 0,002 bis 70 Gew.-% Cyclodextrin und

15

- 0,001 bis 60 Gew.-% mindestens einer Verbindung der Formel II gemäß Anspruch 8 oder ihrer topisch verträglicher Salze und/oder Derivate enthält.

20

11. Zubereitung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die eine oder die mehreren Verbindungen der Formel I in Mengen von 0,01 bis 20 Gew.%, vorzugsweise 0,05 bis 10 Gew.-% und insbesondere bevorzugt 0,1 bis 5 Gew.-% in der Zubereitung enthalten sind.

25

12. Zubereitung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass der Gehalt an Cyclodextrinen in der Zubereitung 0,01-20,0 Gew.%, bevorzugt 0,05-10,0 Gew.%, besonders bevorzugt 0,1-5,0 Gew.%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung beträgt und der Gehalt an Verbindungen der Formel II in der Zubereitung von 0,01 bis 20 Gew.%, vorzugsweise 0,05 bis 10 Gew.-% und insbesondere bevorzugt von 0,1 bis 5 Gew.-% bezogen auf die gesamte

30

Zubereitung, wobei der Anteil der Verbindungen der Formel II in der Zubereitung ganz außerordentlich bevorzugt im Bereich von 0,1 bis 2 Gew.% bezogen auf die gesamte Zubereitung liegt.

5

13. Zubereitung nach mindestens einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Zubereitung ein oder mehrere Antioxidantien und/oder einen oder mehrere UV-Filter enthält.

10

14. Verwendung einer Komplex-Verbindung gemäß Formel I oder einer Zubereitung nach mindestens einem der Ansprüche 10 bis 13 zur Pflege, Konservierung oder Verbesserung des allgemeinen Zustandes der Haut oder Haare.

15

15. Verwendung einer Komplex-Verbindung gemäß Formel I oder einer Zubereitung nach mindestens einem der Ansprüche 10 bis 13 zur Prophylaxe gegen zeit- und/oder lichtinduzierte Alterungsprozesse der menschlichen Haut oder menschlicher Haare, insbesondere zur Prophylaxe gegen trockene Haut, Faltenbildung und/oder Pigmentstörungen, und/oder zur Reduktion oder Verhinderung schädigender Effekte von UV-Strahlen auf die Haut.

20

25

16. Verwendung einer Komplex-Verbindung gemäß Formel I oder einer Zubereitung nach mindestens einem der Ansprüche 10 bis 13 zur Prophylaxe gegen oder Reduktion von Hautunebenheiten, wie Falten, feinen Linien, rauher Haut oder großporiger Haut.

30

17. Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung nach mindestens einem der Ansprüche 10 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass

mindestens eine Verbindung der Formel II und ein Cyclodextrin  
oder mindestens eine Verbindung der Formel I mit Resten wie  
oben beschrieben mit einem kosmetisch oder dermatologisch  
oder für Nahrungsmittel geeigneten Träger vermischt wird.

5

18. Verwendung einer Verbindung der Formel I zur Herstellung  
einer Zubereitung nach mindestens einem der Ansprüche 10  
bis 13.

10



15

20



25

30

## **Zusammenfassung**

### **Chromon-Komplexe**

- 5 Die Erfindung betrifft Komplexe bestimmter Chromon-Derivate, Zubereitungen, die solche Derivate enthalten, entsprechende Verfahren zur Herstellung der Chromon-Derivate bzw. von diese enthaltenden Zubereitungen und deren Verwendung, insbesondere zur Pflege, Konservierung oder Verbesserung des allgemeinen Zustandes der Haut oder Haare.
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30